

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA



TRABAJO DE FIN DE GRADO DE MEDICINA

Título: “Revisión sistemática de la nueva línea de tratamiento en el carcinoma basocelular avanzado.”

AUTORA: Hernández Tomé, Eva María.

TUTORA: Fernández Redondo, Piedad Virginia.

COTUTORA: Sánchez-Aguilar y Rojas, María Dolores.

Área: Dermatología.

Departamento: Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas.

Curso académico: 2019/2020

Convocatoria: Junio 2020

Resumen

Justificación: El carcinoma basocelular (CBC) es la neoplasia maligna de piel más frecuente en todo el mundo con un pronóstico generalmente excelente. El CBC avanzado tiene una baja incidencia, pero con gran morbilidad que, hasta la introducción de fármacos inhibidores selectivos de la vía de señalización de Hedgehog, no presentaba una terapéutica efectiva. Estas moléculas inhibidoras, Vismodegib y Sonidegib, son una nueva alternativa para carcinomas basocelulares localmente avanzados (CBCla) y metastásicos (CBCm) que no son candidatos a tratamiento quirúrgico ni a radioterapia.

Objetivos: Actualización de la definición de carcinoma basocelular y su clasificación. Revisión sistemática sobre la experiencia y eficacia con esta nueva línea de tratamiento.

Material y método: Revisión sistemática de publicaciones extraídas de los portales electrónicos de búsqueda Cochrane y Pubmed, con fecha posterior al año 2012 y en los idiomas inglés y español. Se hicieron restricciones respecto al tipo de estudio y serie mínima de casos. Se revisaron los resúmenes y en los casos necesarios, los artículos completos.

Resultados: Catorce artículos fueron incluidos en esta revisión sistemática cualitativa; 5 artículos referentes a ensayos clínicos controlados, 5 publicaciones de ensayos clínicos no controlados, 1 serie de casos prospectivos y 3 revisiones sistemáticas.

Conclusiones: Estos fármacos diana-específicos son eficaces y seguros para el tratamiento del CBC avanzado con respuestas tanto completas como parciales mantenidas en el tiempo. Los efectos secundarios deben vigilarse por ser muy frecuentes, aunque de carácter leve o moderado, pudiendo interrumpirse el tratamiento para su manejo sin comprometer su eficacia.

Palabras clave: *carcinoma basocelular; inhibición de la vía hedgehog; Vismodegib; Sonidegib.*

Abstract

Introduction: Basal cell carcinoma (BCC) is the most frequent kind of malign skin tumour worldwide with an arguably excellent prognosis. The advanced BCC poses low incidence but comes with a great morbidity rate which, until the introduction of selective inhibitors drugs of the Hedgehog signalling pathway, did not put forward an effective therapy. These inhibitors drugs, Vismodegib and Sonidegib, present a new alternative for locally advanced (laBCC) and metastatic (mBCC) basal cell carcinoma that are not candidates for surgery treatment or radiotherapy.

Objectives: An update on the definition of basal cell carcinoma and its classification. A systematic review about the experience and efficacy with this new way of treatment.

Material and method: Systematic review of publications extracted from the search engines Cochrane and Pubmed, dating after 2012 and written in both English and Spanish. Some restrictions were made in terms of the kind of study and the minimal case series. Abstracts were considered, as well as full articles when necessary.

Results: Fourteen papers were included in this qualitative systematic review; 5 of them were about controlled clinical trial, 5 publications about non-controlled clinical trials, 1 prospective case series and 3 systematic reviews.

Conclusions: These inhibitors targeted at the hedgehog pathway are effective and safe for the advanced BCC treatment with both complete and partial responses which remain long term steady. Side effects must be checked thoroughly due to them being very frequent, even though they are mostly mild and moderate, allowing the interruption of the treatment for its handling without compromising any effectiveness.

Key words: *basal cell carcinoma; hedgehog pathway inhibition; Vismodegib; Sonidegib.*

Índice de contenidos

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. CONCEPTO	1
1.2. FACTORES DE RIESGO	1
1.3. ETIOPATOGENÉISIS	3
1.4. DIAGNÓSTICO	4
1.5. DEFINICIÓN DE CBC AVANZADO: LOCALMENTE AVANZADO (CBCla) Y METASTÁSICO (CBCm)	6
1.6. TRATAMIENTO	7
2. OBJETIVOS	11
3. MATERIAL Y MÉTODO	12
3.1. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	12
3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
3.3. SELECCIÓN DE DATOS	14
3.4. ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS Y RIESGO DE SESGOS	14
4. RESULTADOS	15
4.1. EFICACIA, EFECTIVIDAD Y EFICIENCIA DE LA INHIBICIÓN DE LA VÍA HEDGEHOG	20
4.2. SEGURIDAD Y MEJOR RÉGIMEN TERAPÉUTICO	26
4.3. ANÁLISIS DE OTROS INDICADORES DE RESPUESTA ONCOLÓGICA	31
4.4. COMPARACIÓN ENTRE FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA VÍA HEDGEHOG	33
4.5. POSIBLES VÍAS DE TRATAMIENTOS EN INVESTIGACIÓN	35
5. DISCUSIÓN	36
6. CONCLUSIONES	41
7. ANEXOS	42
8. REFERENCIAS	47

Índice de figuras y tablas

Figura 1. Subtipos clínicos de CBC.	5
Figura 2. Vía de Sonic Hedgehog y mecanismo de acción de los inhibidores de SMO.	9
Figura 3. Resultados incluidos después del proceso de identificación, cribado, elección e inclusión. Diagrama de flujo PRISMA.	16
Tabla 1. Características de los estudios incluidos.	17
Tabla 2. Riesgo de sesgo.	19
Tabla 3. Eficacia de la inhibición de la vía Hedgehog con vismodegib.	25
Tabla 4. Eficacia de la inhibición de la vía Hedgehog con sonidegib.	25
Tabla 5. Efectos adversos del vismodegib.	30
Tabla 6. Efectos adversos del vismodegib en el estudio MIKIE.	30
Tabla 7. Efectos adversos del sonidegib.	30
Tabla 8. Resultados oncológicos de la inhibición de la vía Hedgehog con vismodegib.	32
Tabla 9. Resultados oncológicos de la inhibición de la vía Hedgehog con sonidegib.	32
Tabla 10. Prevalencia de los efectos secundarios.	34

Índice de anexos

ANEXO 1: Estadiaje TNM para el carcinoma cutáneo de cabeza y cuello (octava edición de la AJCC).	42
ANEXO 2: Estadiaje TNM para el carcinoma cutáneo de células escamosas y otros carcinomas cutáneos (séptima edición de la AJCC).	43
ANEXO 3: Lista de variables CONSORT.	44
ANEXO 4: SIGN.	45
ANEXO 5: Herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo.	46

Índice de abreviaturas

- AA: acontecimiento adverso.
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- AJCC: American Joint Committee on Cancer.
- CBC: carcinoma basocelular.
- CBCa: carcinoma basocelular avanzado.
- CBCla: carcinoma basocelular localmente avanzado.
- CBCm: carcinoma basocelular metastásico.
- CCE: carcinoma de células escamosas.
- CCNM: cáncer cutáneo no melanoma.
- CK: creatin-kinasa.
- CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials.
- EA: evento adverso.
- EAS: expanded access study.
- EMA: European Medicines Agency.
- EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30.
- EORTC QLQ-H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck module.
- FDA: US Food and Drug Administration.
- MDASI: MD Anderson Symptom Inventory.
- MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.
- NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.
- PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses.
- RUV: radiación ultravioleta.
- SG: síndrome de Gorlin.
- SHH: Sonic Hedgehog.
- SMO: smoothened.
- SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
- TCE: tasa de control de la enfermedad.
- TEAE: acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento.
- TNM: Tumor, *Node* (nódulo, ganglio) y Metástasis.
- TRO: tasa de respuesta objetiva.

1. Introducción

1.1. CONCEPTO

El carcinoma basocelular (CBC) es un tumor maligno de epidermis que representa el cáncer más frecuente en seres humanos, con una incidencia estimada de 0,5-1% a nivel mundial(1). Igualmente, supone el 75% de todos los cánceres de piel(2).

El CBC se caracteriza por ser un tumor de crecimiento lento y localizado, es decir, poco agresivo. Suele tener un buen pronóstico, aunque tiene capacidad para producir extensas invasiones de estructuras adyacentes y posibilidad de recurrir, de ahí la necesidad de hacer un manejo apropiado y precoz. Las metástasis a distancia son anecdóticas y las muertes por CBC son muy poco comunes.

Igualmente, se trata de un cáncer muy heterogéneo, con múltiples presentaciones clínicas y subtipos histológicos entre los que no siempre existe correlación.

La incidencia del CBC está aumentando en todo el mundo debido a la mayor esperanza de vida y a la conducta de exposiciones solares de riesgo(1,2). En los Estados Unidos se ha observado que la cifra de incidencia pasó de un 4 a 8 % en un año(3). Registros similares se han observado en Europa, Australia, Canadá y Asia(2,3). De hecho, en Europa se prevé que la incidencia del CBC aumente entre el 5 y 10% a lo largo del continente según datos epidemiológicos recientes, alcanzando su punto máximo alrededor de 2065(4,5). Por su parte, España presenta una incidencia aproximada de 113-253 casos/100.000 pacientes-año(6).

1.2. FACTORES DE RIESGO

Genética

Existen una serie de entidades de origen genético denominadas genodermatosis donde el desarrollo de esta enfermedad neoplásica es más frecuente e incluso característica. Algunas de ellas se enumeran a continuación:

- Síndrome de nevus basocelular o síndrome de Gorlin (SG): es un trastorno autosómico dominante debido a alteraciones en la línea germinal del gen PTCH1 (cromosoma 9q) y, menos frecuentemente, PTCH2 (cromosoma 1p), SMO (cromosoma 7q) y SUFU (cromosoma 10q)(2,3). Los pacientes inician con neoplasias a edades tempranas y sin relación con la exposición solar y continúan desarrollando múltiples CBC durante toda la vida(7).
- Xeroderma Pigmentosum: es una enfermedad autosómica recesiva en la que existe un déficit en la reparación de las lesiones del ADN inducidas por la luz ultravioleta, lo que condiciona una fotosensibilidad cutánea y la aparición precoz de múltiples y distintas lesiones de la piel (lentigos, CBC, CCE, melanoma, envejecimiento prematuro)(8).

- Síndrome de Bazex-Dupré-Christol: es una rara enfermedad con herencia ligada a X dominante, que recientemente se le ha podido asociar a mutaciones en el gen ACTRT1 al que se le atribuyen propiedades supresoras del crecimiento tumoral y que parece estar relacionado con la activación de la vía de Hedgehog(2,9).
- Síndrome de Rombo: es una enfermedad con patrón de transmisión autosómico dominante, pero que todavía permanece con una base molecular desconocida(3). En esta enfermedad los CBC suelen aparecer de media a los 35 años de edad(10).

Radiación ultravioleta

El principal factor de riesgo asociado al desarrollo de CBC es la exposición a la radiación solar y dentro de la misma la radiación UVB (290 a 390 nm) que induce estrés oxidativo celular y daño directo en macromoléculas como el ADN ocasionando mutaciones esporádicas. Son múltiples los genes que pueden afectarse, pero adquieren mayor relevancia aquellos incluidos dentro de la vía de señalización de Hedgehog, implicados en la génesis del tumor. También, se observa lesión de genes encargados del proceso de reparación del mismo ADN o de la inducción de la apoptosis celular. Igual de importante, es el poder inmunosupresor de la RUV que colabora en la transformación maligna.(4,7,8)

El tipo de conducta que más se ha relacionado son las exposiciones solares intensas e intermitentes con antecedentes de quemaduras solares en la adolescencia y/o etapas previas. Asimismo, este efecto mutagénico de la RUV se ve exacerbado en fototipos de piel más claros: piel blanca, pelo rubio o pelirrojo, ojos de color claro, con incapacidad para el bronceado y propensión a la aparición de pecas.(1,3,4)

Inmunosupresión

Situaciones clínicas como la inmunosupresión farmacológica en el trasplante de órgano sólido o adquirida en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida por VIH también han sido descritas como promotoras de CBC. No obstante, el carcinoma de células escamosas (CCE) es cuatro veces más frecuente que el CBC en receptores de trasplante de órgano sólido, invirtiéndose la razón 4:1 a favor del CBC observada en la población inmunocompetente.(1,11) Así, los pacientes trasplantados de corazón tienen un riesgo 20 veces mayor de desarrollo de CBC que la población general, al igual que los receptores de trasplante renal presentan una incidencia 10 veces mayor(1,12).

El mayor número de tumores incidentes debido al uso de agentes inmunosupresores se ha venido explicando por varios mecanismos que actúan de forma sinérgica en su desarrollo. Estos mecanismos son la disminución de la efectividad del sistema de inmunovigilancia antineoplásica que erradica cambios precancerosos, el efecto carcinógeno directo observado con la ciclosporina o la fotosensibilización provocada por la acumulación de metabolitos de la azatioprina que aumenta la inmunosupresión cutánea inducida por la RUV.(13) Estos dos fármacos son los más utilizados y, por lo tanto, de los que se dispone de más experiencia.

En resumen, el riesgo individual de padecer CBC varía con la cantidad de exposición a la radiación ultravioleta, edad, pigmentación de la piel y actividades recreativas, así como con la existencia de condiciones clínicas promotoras o la mayor predisposición genética a la aparición de esta lesión.

1.3. ETIOPATOGENESIS

El origen celular continúa siendo una incógnita, pero se plantea que las células madre que originan este tumor se localizan bien en la epidermis interfolicular y en el infundíbulo o bien, en el bulbo del folículo piloso(2,3). Esto explica que el CBC no se inicie en mucosas, solo afectándolas por contigüidad.

Tradicionalmente se ha incluido al CBC junto con el CCE y otros como el carcinoma de células de Merkel, dentro de los cánceres cutáneos no melanoma (CCNM). No obstante, y con el acúmulo de descubrimientos, se está prefiriendo usar el término “carcinoma de queratinocitos” para los cánceres que comparten linaje con los queratinocitos epidérmicos como son el CBC y CCE, además se trata de un término más específico que CCNM que permite diferenciarlos de otros cánceres de piel como el carcinoma de células de Merkel, los tumores malignos de apéndices o el dermatofibrosarcoma protuberans(14).

A nivel molecular, la reactivación de la vía de Hedgehog debido a varias mutaciones tanto esporádicas como germinales, es esencial en el inicio y progresión del CBC. Los componentes de la vía Sonic Hedgehog son el ligando proteínico Sonic Hedgehog (SHH), el receptor transmembrana PTCH1, la proteína transmembrana smoothened (SMO) y dos proteínas intracelulares, supresor de homólogo fusionado (SUFU) y factor de transcripción asociado a glioma (GLI).

Las características de esta vía son las siguientes: **(A)** en ausencia del ligando SHH, PTCH1 silencia la señalización de SMO y retiene los factores de transcripción GLI1-GLI2 en el citoplasma formando un complejo inactivo junto con SUFU; **(B)** cuando el ligando SHH está unido a su receptor PTCH1, la represión de SMO desaparece y subsecuentemente se produce la transducción de las señales a través de GLI, ahora liberada de su unión con SUFU; **(C)** la pérdida de función de PTCH1 o la activación de SMO son situaciones que simulan la unión del ligando, concluyendo en el acceso de GLI hacia el núcleo donde lidera la expresión de genes que dependen de ella y que están involucrados en la proliferación y supervivencia de la célula así como, en la disminución de la expresión de genes apoptóticos(2,8).

Las mutaciones esporádicas pueden provocar la pérdida de función de PTCH1 considerado un gen supresor tumoral o, menos frecuentemente, la activación constitutiva de oncogenes como SMO. Una pequeña parte de CBC muestra mutaciones de pérdida de función en SUFU que es un regulador negativo de la vía HH(3). Alteraciones en la vía SHH son también debidas al padecimiento de mutaciones germinales como ocurre en el ya nombrado, síndrome de Gorlin.

Aproximadamente un 90% de CBC esporádicos(2) y casi todos los pacientes con síndrome de Gorlin presentan mutaciones en al menos un alelo del receptor PTCH1. El 10% restante presenta mutaciones en la cadena de la vía SMO(2,15). Por lo tanto, y en contra de otras clases de tumores donde las señales oncogénicas provienen de varias vías, el inicio y la perpetuación del CBC depende meramente de la existencia de una vía de SHH aberrante(16).

Otras vías oncogénicas de señalización que han sido descritas incluyen anomalías en *p53*, *MYCN*, *PPP6C*, *STK19*, *LATS1*, *ERBB2*, *PIK23C*, *N-RAS*, *K-RAS*, *H-RAS*, *PTPN14*, *RBI* y *FBXW7*. El papel de estas podría tener que ver con promover la progresión y desdiferenciación del tumor. Sin embargo, hasta la fecha, no se han descrito asociaciones entre un perfil genético y un subtipo histopatológico específico.(2)

1.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha es clínico realizando una historia clínica y una exploración física metódica donde es de gran ayuda la dermatoscopia, siendo confirmado el diagnóstico por técnicas histológicas.

El perfil de paciente diagnosticado de CBC suele ser mayor de 40 años, preferentemente varón, con una lesión localizada en una zona de piel sana, sin lesiones precancerosas, con pelo y expuesta crónicamente al sol. Los datos publicados en la literatura muestran una media de edad de aparición del CBC de $64,9 \pm 13,8$ años siendo la mayoría de pacientes hombres (57,6%)(17) y en cuanto a las áreas corporales afectadas, el 80% de los casos de CBC aparecen en cabeza y cuello, seguido del tronco (15%) y extremidades(1).

Variantes clínicas

La lesión cutánea comienza con un pequeño tumor papuloso rosado de apariencia perlada que a menudo está recorrido por vasos sanguíneos subepidérmicos prominentes y dilatados (telangiectasias) y que en ocasiones tiende a ulcerarse y sangrar. No obstante, en una misma lesión puede observarse diferentes patrones de crecimiento. La variedad clínica puede resumirse en los siguientes tipos(1-3,7) (**Figura 1**):

- Nodular: masa palpable de tamaño y elevación variable, bien definida, de consistencia firme y normalmente redondeada. Está cubierta por una epidermis adelgazada y brillante que deja ver los vasos superficiales ramificados (telangiectasias). Acostumbra a presentar pequeños segmentos con erosiones o zonas puntiformes de pigmentación melánica.
- Superficial: mácula eritematosa homogénea poco elevada y de contorno irregular que suele tener zonas descamativas o costrosas, pero no infiltradas. Tiende a sangrar con mínimas excoriaciones y a ser indolora. Puede ser erróneamente clasificada como queratosis actínica (no sangran y son dolorosas si se escorían), eccema, psoriasis o tiña.
- Esclerosante, cicatricial o morfeiforme: placa de límites mal definidos que se extiende en profundidad hacia la dermis y demás tejidos vecinos, más allá de los bordes visibles de la lesión. Es indurada y de aspecto cicatricial.

- Ulcerado o infiltrante: ulceración redonda y profunda normalmente cubierta por una costra, con bordes elevados de aspecto perlado y consistencia firme.
- Pigmentado: lesión con cierto contenido de melanina que da una tonalidad marrón, azul o negra a la misma y que puede aparecer en cualquiera de las formas descritas. Puede precisar un diagnóstico diferencial con otras lesiones pigmentarias como queratosis seborreicas, nevus o melanoma.

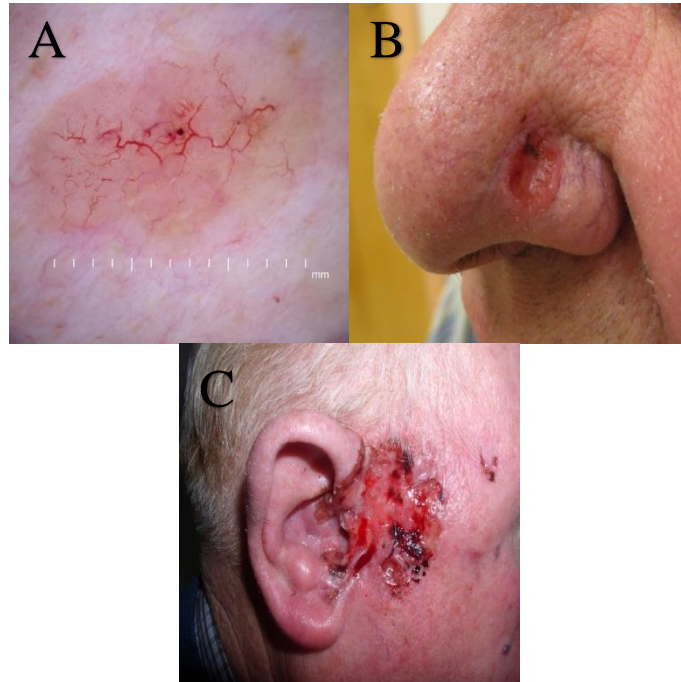


Figura 1. Subtipos clínicos de CBC. A) Morfeiforme. B) Ulcerado (ulcus rodens). C) Ulcerado (terebrente).

Diagnóstico digital

En la última década han aparecido múltiples técnicas de imagen digital que podrían permitir hacer un diagnóstico in-vivo no invasivo de tumores cutáneos como son la microscopía reflectante confocal, la microscopía multifotónica y la tomografía de coherencia óptica. Estos ofrecen una imagen de las capas de la piel y de las estructuras celulares con una resolución cercana a la que muestra la histología, y podrían ser útiles tanto en el diagnóstico como en la monitorización terapéutica.(16,18)

Anatomía patológica

En el estudio histopatológico, se observan nidos de células tumorales que se tiñen intensamente con el azul de la hematoxilina y la eosina y muestran escasa anaplasia y mitosis. Estas células son los queratinocitos de la capa germinativa en proliferación y sus núcleos se disponen alineados (en empalizada) en la parte exterior de los nidos. Estos islotes de células van extendiéndose hacia el interior en la dermis incluidos en cantidades variables de estroma fibrótico o mucinoso.(7,19)

Se considera que hay más de 66 variantes histológicas y además, hasta un 40% de las lesiones pueden presentar combinaciones de varios de estos patrones histopatológicos, siendo el más común nodular-micronodular(3). Algunas de las formas mejor definidas son nodular, superficial, micronodular, infiltrante, esclerosante (de tipo morfea), fibroepitelioma de Pinkus y basoescamoso (metatípico).

De vital importancia es la búsqueda de invasión perineural, pues en caso de existir presagia un tumor de comportamiento más agresivo.

1.5. DEFINICIÓN DE CBC AVANZADO: LOCALMENTE AVANZADO (CBCla) Y METASTÁSICO (CBCm)

Para definir los conceptos de CBC localmente avanzado y metastásico, se debe tener en cuenta que el término **avanzado**, habitualmente implica que el tumor no puede ser eliminado mediante procedimientos quirúrgicos ni radiación porque su lesión inicial no recibió tratamiento ofreciendo así la posibilidad de crecer durante años o propagarse a distancia, o porque tras varias cirugías y tratamientos ablativos el carcinoma recurre(2). Es decir, el cáncer ha alcanzado un máximo de dificultad o la imposibilidad para ser curado mediante tratamientos estándar como la cirugía, es decir, se ha hecho irresecable, o la radioterapia.

Dentro de este grupo de pacientes con tumores avanzadas o complejos aparecen dos escenarios: CBC localmente avanzado (CBCla) y CBC metastático (CBCm). Ambos diagnósticos suelen realizarse en pacientes más añosos y pertenecientes al sexo masculino(17).

CBC localmente avanzado

El carcinoma basocelular localmente avanzado suele hacer referencia a una amplia destrucción del tejido circundante a la lesión primitiva o a un CBC que tras múltiples y distintos tratamientos locales reaparece en el mismo lugar. La invasión tisular puede alcanzar una deformidad evidente haciéndose inaceptable la escisión quirúrgica. Tiene una baja incidencia, puede alcanzar el 1-10% dependiendo de las series, pero siendo siempre mucho mayor que las metástasis.

El principal problema de este escenario es que no existe homogeneidad en la literatura respecto a la definición y clasificación de estos CBC complejos. Esto está relacionado con la escasa incidencia y limitado arsenal terapéutico existente hasta la fecha. Por ejemplo, la octava edición de la estadificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (ANEXO 1) empleada una vez se tiene la certeza histológica, a pesar de ser una edición reciente no propone un sistema de estadificación específico para el carcinoma basocelular, sino que se trata de un sistema TNM compartido para el carcinoma de células escamosas (CCE) y cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) distinto del carcinoma de células de Merkel y que se ha introducido dentro del capítulo de cáncer de cabeza y cuello(20,21). Esto complica esa tarea de conocer cuándo se está ante un CBCla lo cual es importante para decidir el abordaje terapéutico más adecuado. No obstante, se sigue teniendo en cuenta la séptima y anterior edición que propuso emplear ese término para los CBC en estadio II o mayor que consisten en lo siguiente (ANEXO 2) (22):

- $T \geq 2$: tumores de más de 2 cm de diámetro mayor o de cualquier dimensión que reúna al menos dos factores de alto riesgo (profundidad de invasión mayor de 2mm, nivel de Clark IV, pobre grado de diferenciación, infiltración perineural y localización en oreja o labio inferior)
- Aquellos en los que las modalidades actuales de tratamiento, tales como la cirugía y radioterapia se consideren potencialmente contraindicadas por factores clínicos propios del paciente y/o del tumor.

Esta definición de CBCIa fue ampliada por un grupo multidisciplinar británico de manera que añade una serie de características dependientes del tumor (tamaño tumoral gigante, localización en H facial, número de tumores elevados, subtipo histológico y posibilidad de tratamiento curativo) y del paciente (edad, estado general, reducción de la calidad de vida como consecuencia del tratamiento, opinión del paciente y presencia de genodermatosis o comorbilidades importantes) que no son tenidas en cuenta por la AJCC(12).

CBC metastásico

En el improbable caso de que el CBC metastatice, el riesgo estimado oscila entre 0.0028-0.55%, los lugares más comunes de extensión son los ganglios linfáticos (54%), pulmones (28%), hueso (24%), piel (11%), glándulas salivales (7%) e hígado (4%)(23,24). El pronóstico es pobre con una alta morbilidad y mortalidad(12). Para el diagnóstico del CBCm se requiere la confirmación histológica de CBC del tumor primario originado en la epidermis y del tumor extendido a distancia, no de la invasión local(25).

1.6. TRATAMIENTO

A la hora del manejo clínico, es más importante clasificar en grupos pronósticos atendiendo a qué tumores son los que presentan mayor probabilidad de recidiva y de extensión locoregional y a distancia y serían, por tanto, “CBC de alto riesgo”, y qué tumores se orientarían más hacia un “CBC de bajo riesgo” en los que sería posible la curación y el control local(2,14,23). A continuación, se exponen los criterios para cada una de las definiciones según la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)(26):

- Carcinoma basocelular de bajo riesgo:
 - Menor de 2 cm en el tronco y extremidades (excluyendo manos, unidades ungueales, parte anterior de la pierna, tobillos y pies). Estos lugares se agrupan en la denominada área L.
 - Menor de 1 cm en mejilla, frente, cuero cabelludo, cuello y parte anterior de la pierna (la localización independientemente del tamaño puede constituir alto riesgo). Las localizaciones forman el área M.
 - Bordes bien definidos.
 - Tumor primario.
 - Inmunocompetencia del paciente.
 - Área no previamente radiada.

- Subtipo histológico superficial o nodular y otros patrones de crecimiento no agresivos como queratótico, infundibuloquístico y fibroepitelioma de pinkus.
- No existencia de invasión perineural.
- Carcinoma basocelular de alto riesgo:
 - Mayor o igual a 2 cm en el área L (tronco y extremidades excluyendo manos, unidades ungueales, parte anterior de la pierna, tobillos y pies).
 - Mayor o igual a 1 cm en área M (mejilla, frente, cuero cabelludo, cuello y parte anterior de la pierna).
 - Independientemente del diámetro, área centrofacial, párpados, cejas, área periorbitaria, nariz, labios, zona perioral, barbilla, mandíbula, oreja, piel periauricular, genitales, manos y pies. Estas zonas son denominadas área H.
 - Bordes pobremente definidos.
 - Tumor recurrente.
 - Paciente inmunodeprimido.
 - Antecedente de radioterapia en la zona.
 - Patrón de crecimiento agresivo en la mayoría o en una parte del tumor: micronodular, infiltrante, esclerosante/morfeiforme, metatípico o diferenciación sarcomatoide.
 - Presencia de invasión perineural.

Por otra parte, la reciente guía europea desarrollada por expertos multidisciplinares promueve el uso de una clasificación más apropiada para la situación terapéutica actual que consiste en CBC “fácil de tratar” y CBC “difícil de tratar”. De esta manera, y relacionándolo con el párrafo anterior, todos los CBC “difíciles de tratar” son de alto riesgo de recurrencia debido a la imposibilidad de ofrecer el tratamiento ideal y los márgenes de seguridad recomendados. Por su parte, la mayoría de los CBC “fáciles de tratar” tienen un bajo riesgo de reaparecer.(2)

Opciones terapéuticas para el CBC de bajo riesgo

Puesto que la gran mayoría de los CBC son diagnosticados con precocidad cuando han destruido poca cantidad de tejido vecino, el tratamiento más frecuente y considerado de elección es la extirpación quirúrgica, como en la mayoría de los tumores de la piel. Las modalidades de cirugía son la escisión simple y la cirugía micrográfica de Mohs. El cierre puede ser directo o necesitar de un colgajo o injerto. La cirugía de Mohs tiene mejores resultados tumorales y estéticos, porque permite ir controlando los márgenes de seguridad durante el procedimiento quirúrgico, por lo que se suele emplear en aquellos subtipos clínicamente mal definidos como el esclerosante, en tumores localizados en zonas donde hay que conservar tejido sano circundante (punta nasal, pabellones auriculares, etc.) o en CBC recidivados(2).

La radioterapia se considera una buena opción de tratamiento de algunos CBC primarios o recurrentes, sobre todo, en pacientes que no son candidatos a una intervención quirúrgica por la coexistencia de comorbilidades o que no deseen ser sometidos a ella, o cuando el resultado de la cirugía se prevé inadmisibles por sus efectos estéticos negativos. No obstante, no debería

emplearse en la variante esclerodermiforme porque son radioresistentes o en recidivas de lesiones radiadas anteriormente.(2,23)

Existen otras alternativas de tratamiento basadas en destructores locales, pero que deben ser utilizados solo para los CBC de bajo riesgo, sobre todo, variante superficial(2). Dentro de este grupo se incluyen el curetaje, la crioterapia, la electrocoagulación, la fulguración con láser de CO₂, la terapia tópica con imiquimod, 5-fluoracilo o ingenol mebutato y la terapia fotodinámica.

Opciones terapéuticas para el CBC de alto riesgo

El CBC suele ser un cáncer de lenta evolución y limitado en un espacio de piel de pequeño tamaño. Sin embargo, como se ha comentado, existe un pequeño porcentaje de CBC localmente avanzados (CBCla) o metastásicos (CBCm) donde las opciones terapéuticas habituales resultan insuficientes e ineficaces y se requieren de otras medidas para su control. Es aquí donde se ha comenzado a desarrollar en los últimos años una nueva línea de tratamiento basada en **terapias diana o dirigidas** que consiste en inhibir de forma selectiva la vía de señalización molecular implicada en el crecimiento de estos tumores. En el caso del CBC, la inhibición de la vía de Sonic Hedgehog la cual ya ha sido nombrada la principal promotora de esta neoplasia podría ofrecer una oportunidad para impedir la evolución del tumor e incluso, para su resolución. Como representantes de estas moléculas inhibidoras están el Vismodegib y el Sonidegib que se empiezan a usar en la práctica clínica avaladas por unos datos de eficacia y seguridad aceptables.

El mecanismo de acción de estos fármacos es unirse e inactivar específicamente la proteína transmembrana SMO lo cual se traduce en una disminución de la activación del oncogén GLI reduciendo así la expresión de ARNm dependiente de este. Este hecho suprime la proliferación y el crecimiento tumoral (**Figura 2**).

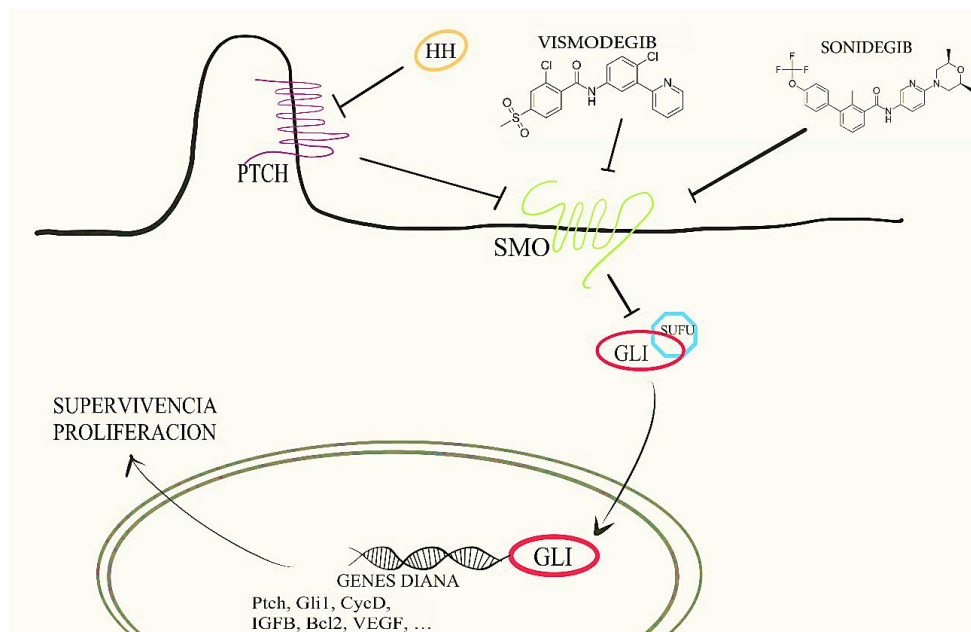


Figura 2. Vía de Sonic Hedgehog y mecanismo de acción de los inhibidores de SMO.

Vismodegib (Erivedge[®]) desarrollado por Roche es el primer fármaco de esta categoría que fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration* (FDA)(27) en enero de 2012, la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency* (EMA)(28) en julio 2013 y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)(29) en agosto de 2013 para el tratamiento en adultos del CBCIa o con características de enfermedad metastásica en la que el médico reconoce que la intervención quirúrgica o la radioterapia no pueden ser aplicadas o resultarían insuficientes para la curación. Es un fármaco que se administra vía oral con un único comprimido al día de 150 mg.

Sonidegib (Odomzo[®]) desarrollado por Novartis es el segundo inhibidor de SMO que ha sido autorizado por la FDA(27) en julio de 2015, la EMA(28) en agosto de 2015 y la AEMPS(29) en octubre de 2018 de momento solo para tratar a adultos con CBCIa. La dosis de 200 mg al día es la que se prefirió basándose en la relación menor riesgo de toxicidad y mayor duración de los efectos antitumorales(30).

Los efectos secundarios son habituales, pero la mayoría son de bajo grado y reversibles al dejar el tratamiento. Los más frecuentes son la aparición de espasmos musculares, alopecia, disgeusia, pérdida de peso, fatiga, náuseas, pérdida de apetito y diarrea(31).

El seguimiento de pacientes diagnosticados y tratados de un primer CBC es muy importante porque existe la posibilidad de recidiva local por un tratamiento fallido o insuficiente, así como el riesgo subsecuente de desarrollar nuevos cánceres cutáneos primarios (CBC metacrónicos, CCE y melanoma). Deberían someterse al menos a una revisión anual. (2,23)

Es importante la existencia de comités multidisciplinarios que integren servicios como Dermatología, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Cirugía Plástica, Anatomía Patología y Enfermería, con el fin de tomar decisiones más acertadas en cuanto al diagnóstico y manejo de esta patología, sobre todo, en escenarios que suscitan mayor complejidad para resolver estas cuestiones.

2. Objetivos

Este trabajo tiene dos propósitos.

El primero, tiene una intención de aprendizaje que hace referencia a la adquisición de competencias procedimentales por parte del que realiza este trabajo y que consiste en aprender a hacer uso de la medicina basada en la evidencia. Para ello, se ha perseguido un protocolo estructurado que se inicia con la formulación de las preguntas clínicas específicas que dirijan la posterior localización sistemática de los mejores estudios disponibles sobre el tema. Una vez realizada la búsqueda, se intenta valorar críticamente los trabajos encontrados y juzgar la aplicabilidad de sus resultados en la práctica clínica.

En segundo lugar, posee una intención investigadora que busca alcanzar el mejor conocimiento científico posible sobre las nuevas estrategias terapéuticas para el carcinoma basocelular avanzado basado en la inhibición de la proteína oncogénica smoothened. Para ello, se ha tratado de responder a las siguientes cuestiones: eficacia, efectividad y eficiencia de esta nueva vía de tratamiento; seguridad y mejor régimen terapéutico; resultados oncológicos como la supervivencia libre de enfermedad o de progresión o supervivencia global; y comparación entre fármacos inhibidores de la vía Hedgehog. También, se intentará hacer una leve descripción de otras posibles vías de tratamientos en investigación.

3. Material y método

3.1. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Todas las publicaciones recuperadas de las búsquedas fueron examinadas mediante lectura de sus correspondientes título y resumen, aplicando en este momento los criterios de elegibilidad. Fueron cribados por 2 revisores. El análisis del texto completo se realizó solo en aquellas que se consideraron potencialmente elegibles después de este primer cribado.

Todos los registros con fecha posterior al 2012, año en el que se aprueba el primer inhibidor de la vía de Hedgehog, vismodegib, son consideradas en esta revisión.

Los criterios de inclusión consistieron en: (1) revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios comparativos y ensayos clínicos; (2) idiomas inglés y español; (3) publicaciones con series de casos mínima de 20 pacientes; (4) atendiendo a los resultados, puede incluir discusiones sobre eficacia, efectividad y/o eficiencia, datos acerca de la seguridad, morbilidad y supervivencia (global y libre de enfermedad); así como comparaciones con otras vías de tratamiento; (5) publicaciones que ofrezcan una clasificación del CBC.

Los criterios de exclusión fueron: (1) resumen no visible de una publicación sin acceso libre; (2) uso terapéutico de los inhibidores de SMO en enfermedades distintas al CBC o en CBC no definidos como avanzados; (3) no proporcionan datos resultados; (4) publicación que hace mención de condiciones especiales de los pacientes o que tiene un tema de investigación centrado, por ejemplo, en técnicas diagnósticas de CBC, farmacocinética o farmacodinámica, efectos secundarios, reacciones adversas, toxicidad o interacciones de los inhibidores SMO con otros fármacos.

Debido a que el diseño de este estudio no involucra directamente a pacientes, no fue necesaria la aprobación de un comité de ética.

3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La recogida bibliográfica se realizó a partir de las bases de datos de PubMed y Cochrane. Todas las referencias fueron importadas y deduplicadas utilizando el gestor bibliográfico RefWorks.

En Cochrane se utilizaron como palabras claves, los términos libres “basal-cell carcinoma”, “vismodegib” y “sonidegib” que fueron combinados con los operadores booleanos “AND” y “OR” e indicándose que se pudiesen encontrar a lo largo de todo el texto. Así, en el gestor de búsqueda se introdujo lo siguiente: “basal cell carcinoma in All Text AND vismodegib in All Text OR sonidegib in All Text, (Word variations have been searched)”. A fecha 2 de marzo de 2020, momento en el que se realiza la búsqueda, se obtuvo un total de 5 revisiones Cochrane y 91 ensayos.

En cuanto a los ensayos, se introdujo un único filtro que consistió en limitar la búsqueda según el año de primera publicación en el registro original, a un intervalo desde 2012 a 2020.

Se redujeron los resultados en 2 unidades, quedando 89 ensayos que fueron sometidos a la herramienta de deduplicación de RefWorks encontrándose 12 coincidencias con la búsqueda de PubMed, por lo que esos registros no volvieron a ser objeto de evaluación en la misma. Tras la lectura del título y resumen, se eligen un total de 43.

Se descarta el uso de las revisiones Cochrane porque están centradas en métodos diagnósticos, es decir, cumplen el criterio de exclusión número 5.

En PubMed la ecuación utilizada para realizar la búsqueda fue la siguiente: (“HhAntag691” [Supplementary Concept]) OR (“sonidegib” [Supplementary Concept]) AND (“Carcinoma, Basal Cell/anatomy and histology”[Mesh] OR “Carcinoma, Basal Cell/classification”[Mesh] OR “Carcinoma, Basal Cell/diagnosis”[Mesh] OR “Carcinoma, Basal Cell/diagnostic imaging”[Mesh] OR “Carcinoma, Basal Cell/drug therapy”[Mesh] OR “Carcinoma, Basal Cell/epidemiology”[Mesh] OR “Carcinoma, Basal Cell/etiology”[Mesh] OR “Carcinoma, Basal Cell/genetics”[Mesh] OR “Carcinoma, Basal Cell/physiopathology”[Mesh] OR “Carcinoma, Basal Cell/prevention and control”[Mesh] OR “Carcinoma, Basal Cell/surgery”[Mesh] OR “Carcinoma, Basal Cell/therapy”[Mesh])

Esta ecuación presenta como palabras claves, que se buscan en todo el texto, los términos MeSH “HhAntag691”, “sonidegib” y “Carcinoma, Basal Cell”, en combinaciones con los operadores booleanos “AND” y “OR”. De manera que, dentro del término “Carcinoma, Basal Cell” se eligen una serie de subencabezamientos: anatomía e histología, clasificación, diagnóstico, diagnóstico de imagen, terapia con fármacos, epidemiología, etiología, prevención y control, cirugía y terapia.

Posteriormente se han seleccionado un conjunto de límites para intentar afinar más en la búsqueda:

- Tipos de estudios: ensayos clínicos, estudios comparativos, metaanálisis y revisiones sistemáticas.
- Fecha de publicación desde 2012/01/01 hasta 2020/01/19 (esta última fecha coincide con la realización de la búsqueda).
- Especies humanas.
- Idiomas inglés y español.

Esta estrategia de búsqueda confirmó 39 publicaciones que, aplicando los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el epígrafe anterior, se han obtenido un total de 22 artículos para su posible uso en esta revisión sistemática. Uno de los estudios escogidos tiene una serie de casos de 16 pacientes por lo que no cumpliría estrictamente todos los criterios, concretamente el criterio de inclusión número 3, pero se ha decidido incluir para dar alguna respuesta a ciertos de los objetivos planteados.

Las publicaciones que fueron reclutadas para su lectura completa y que no eran accesibles gratuitamente, fueron solicitadas a través de la institución académica.

3.3. SELECCIÓN DE DATOS

La extracción de los datos de cada estudio fue realizada por un revisor con formación epidemiológica limitada de forma independiente a partir de los documentos obtenidos. En el caso de que estos documentos no ofreciesen toda la información, se intentó completar con la búsqueda del estudio en Clinicaltrials.gov usando su número de identificación NCT. Si la recuperación de los datos no fue posible, se dejó sin indicar.

3.4. ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS Y RIESGO DE SEGOS

Se ha evaluado la calidad metodológica de los artículos seleccionados empleando la declaración CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trial [Normas consolidadas para las publicaciones de ensayos clínicos]) (**ANEXO 3**) (32).

También se identificó el nivel de evidencia científica mediante la escala Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (**ANEXO 4**) (33).

En cuanto al análisis de sesgo de cada estudio se ha tenido en cuenta las recomendaciones del Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (**ANEXO 5**) (34) que hace referencia a seis ítems: generación de la secuencia (aleatorización), ocultación de la secuencia de asignación, cegamiento, datos de resultado incompletos, notificación selectiva de los resultados y otras posibles fuentes de sesgo.

4. Resultados

Las búsquedas en PubMed y Cochrane permitieron obtener inicialmente un total de 133 resultados. Después de la deduplicación, se mantuvieron 121. De estos, 64 fueron descartados porque tras revisar el título y resumen de cada uno de ellos, no parecían cumplir claramente los criterios preestablecidos de elegibilidad. Por su parte, 57 fueron seleccionados para una lectura completa.

Primeramente, se prescinden de aquellos más antiguos o que presenten publicaciones posteriores o actualizaciones más recientes. También, se eliminan aquellos resultados duplicados dentro de la búsqueda de Cochrane eligiendo los que hayan sido registrados más recientemente en la base de datos “Cochrane Registro Central de Ensayos Controlados” o los que ofrezcan mayor cantidad de datos resultados. Asimismo, se prefieren registros cuyos resultados hayan sido publicados en artículos de revistas. Por último, se retiran aquellas publicaciones de las que no se pudo obtener el documento debido a DOI erróneos.

Finalmente, 14 estudios del total de 133 fueron utilizados para la realización de un análisis cualitativo (**Figura 3**). Las características de los estudios están resumidas en la **Tabla 1**, donde se recoge información sobre el título, autor, revista y año de publicación, país en el que se realizó la investigación, número de centros implicados, diseño del estudio, características de la población a estudio y su volumen muestral y análisis SIGN. Algunas de las inclusiones corresponden a resultados de estudios reportados como “abstract”, de manera que sus características y calidad metodológica corresponden al estudio original.

En cuanto a los resultados de sesgos de cada estudio se sintetizan en la **Tabla 2**.

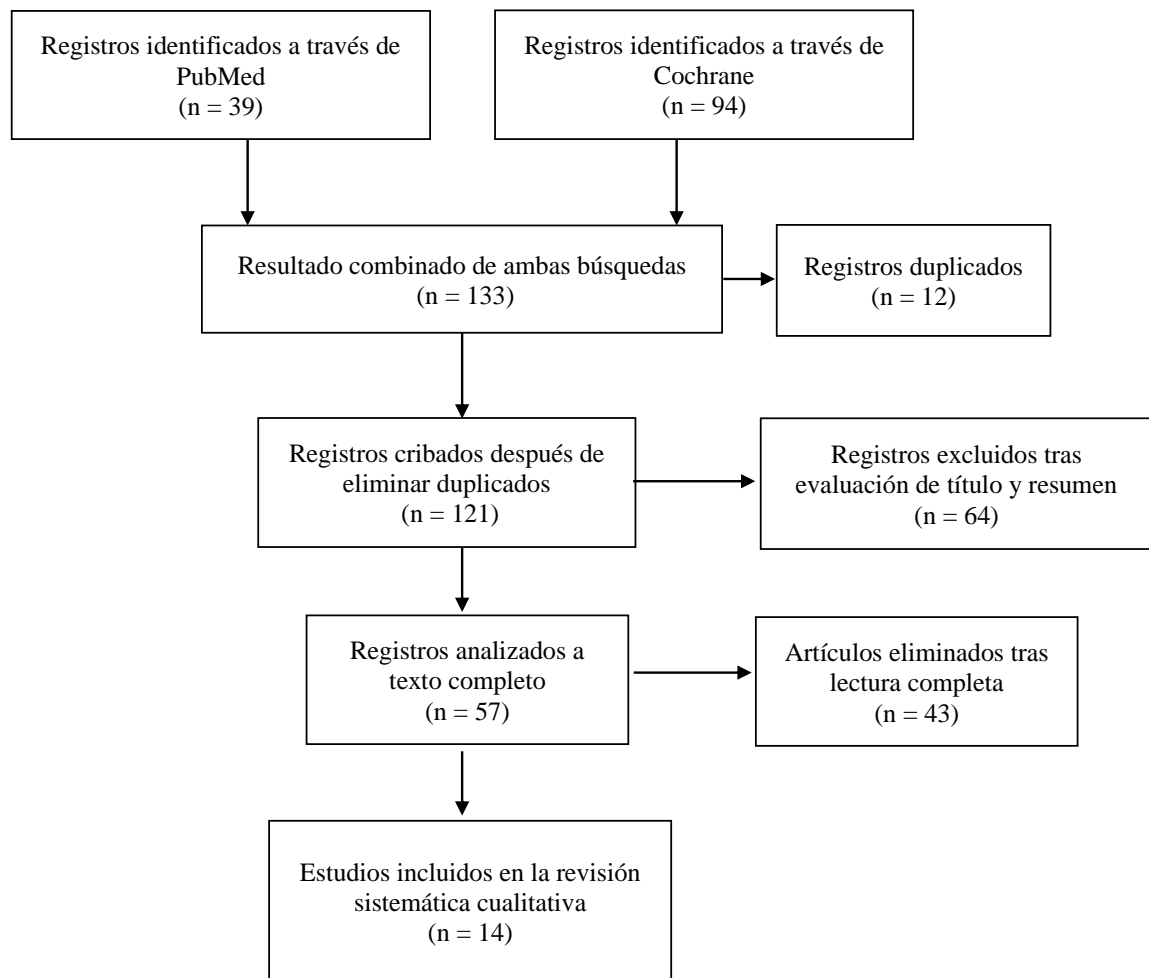


Figura 3. Resultados incluidos después del proceso de identificación, cribado, elección e inclusión. Diagrama de flujo PRISMA.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

TÍTULO Y REFERENCIA	AUTOR	REVISTA	AÑO	PAÍS	N.º DE CENTROS	DISEÑO	POBLACIÓN (n) TRATAMIENTO	SIGN
Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, phase 2 trial. (35)	J.Y. Tang et al.	Lancet Oncology	2016	EE. UU.	3	Ensayo clínico controlado con placebo, fase II, aleatorizado, doble ciego.	Síndrome de Gorlin (41) VISMODEGIB	1++
Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study. (36)	R. Dummer et al.	British Journal of Dermatology	2019	12* (EE. UU., Australia, Bélgica, Canadá, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Italia, España, Suiza y Reino Unido)	58	Ensayo clínico régimen-controlado, fase II, aleatorizado, doble ciego, no placebo.	CBCla (194) CBCm (36) SONIDEGIB	1++
Efficacy and safety of sonidegib in patients with aggressive and nonaggressive subtypes of locally advanced basal cell carcinoma: Long-term 42-month results from the BOLT study. (37)	K. Lewis et al.	Journal of the American Academy of Dermatology	2019	12*	58	Abstract de ensayo clínico BOLT(36).	CBCla (66) SONIDEGIB	1++
Quality of life in patients with advanced basal cell carcinoma treated with Sonidegib (LDE225). (38)	M. Migden et al.	Journal of the American Academy of Dermatology	2015	12*	58	Abstract de ensayo clínico BOLT(36).	CBCla (194) CBCm (36) SONIDEGIB	1++
Two intermittent Vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinoma (MIKIE): a randomised, régimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. (39)	B. Dréno et al.	Lancet Oncology	2017	Austria, Canadá, Francia, Alemania, Italia, México, Holanda, Rusia, España y Rusia	52	Ensayo clínico régimen-controlado, fase II, aleatorizado, doble ciego, no placebo.	Pacientes con múltiples CBC (229) VISMODEGIB	1++
Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, Vismodegib. (40)	A.L.S. Chang et al.	Journal of the American Academy of Dermatology	2014	EE. UU.	11	Ensayo clínico abierto, no aleatorizado, de un solo brazo y dos cohortes.	CBCla (62) CBCm (58) VISMODEGIB	2++

Long-term safety and efficacy of Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. (41)	A. Sekulic et al.	BMC Cancer	2017	EE. UU., Europa y Australia	31	Estudio pivotal fase II abierto de un solo brazo y dos cohortes.	$\frac{\text{CBCla (71)} + \text{CBCm (33)}}{\text{VISMODEGIB}}$	2++
Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. (42)	N. Basset-Séguin et al.	European Journal of Cancer	2017	36	167	Estudio fase II abierto de un solo brazo y dos cohortes.	$\frac{\text{CBCla (1119)} + \text{CBCm (96)}}{\text{VISMODEGIB}}$	2++
Assessment of quality of life using Skindex 16 in patients with advanced basal cell carcinoma treated with vismodegib in the STEVIE study. (43)	J. Hansson et al.	European Journal of Dermatology	2018	36	167	Informe de investigación de STEVIE.	$\frac{\text{CBCla (1119)} + \text{CBCm (96)}}{\text{VISMODEGIB}}$	2+
Vismodegib for Locally Advanced Basal Cell Carcinoma: Descriptive Analysis of a Case Series and Comparison to the Literature. (44)	K.S. Viscusi y C.W. Hanke.	Journal of Drugs in Dermatology	2015	EE. UU.	1	Serie de casos prospectivos.	$\frac{\text{CBCla (24)}}{\text{VISMODEGIB}}$	3
Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy for Locally Advanced and Metastatic Basal Cell Carcinoma. A Systematic Review and Pooled Analysis of Interventional Studies. (45)	A.A. Jacobsen et al.	JAMA Dermatology	2016	EE. UU.	1	Revisión sistemática-Metaanálisis.	VISMODEGIB Y SONIDEGIB	1++
Safety and efficacy of vismodegib in patients with basal cell carcinoma nevus syndrome: pooled analysis of two trials. (46)	A.L.S. Chang et al.	Orphanet Journal of Rare Diseases	2016	EE. UU.	9	Revisión sistemática-Metaanálisis.	VISMODEGIB	1++
Efficacy, safety, and comparison of Sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. (47)	P. Xie y P. Lefrançois.	Journal of the American Academy of Dermatology	2018	Canadá	1	Revisión sistemática-Metaanálisis.	VISMODEGIB Y SONIDEGIB	1++
Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: An investigator initiated, proof-of-concept study. (48)	A.L.S. Chang et al.	Journal of the American Academy of Dermatology	2019	EE. UU.	1	Estudio fase I-II abierto, no aleatorizado con grupos paralelos.	$\frac{\text{CBCa (16)}}{\text{VISMODEGIB Y PEMBROLIZUMAB}}$	2+

CBCa: carcinoma basocelular avanzado.

Tabla 2. Riesgo de sesgo.

AUTOR Y REFERENCIA	ASIGNACIÓN ALEATORIA	OCULTAMIENTO DE LA ASIGNACIÓN	CEGAMIENTO (PARTICIPANTES Y PERSONAL DEL ESTUDIO)	CEGAMIENTO DE LOS EVALUADORES DEL RESULTADO	DATOS DE RESULTADOS INCOMPLETOS	NOTIFICACIÓN SELECTIVA DE LOS RESULTADOS
J.Y. Tang et al. (35)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
R. Dummer et al. (36)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Poco claro	Poco claro
K. Lewis et al. (37)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
M. Migden et al. (38)	Bajo	Bajo	Bajo	Poco claro	Poco claro	Poco claro
B. Dréno et al. (39)	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo
A.L.S. Chang et al. (40)	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Poco claro
A. Sekulic et al. (41)	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Poco claro
N. Basset-Séguin et al. (42)	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Poco claro
J. Hansson et al. (43)	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Poco claro
Chang et al. (48)	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Poco claro

Alto: alto riesgo de sesgo. Bajo: bajo riesgo de sesgo. Poco claro: descripción insuficiente para emitir un nivel de riesgo de sesgo.

Los resultados, agrupando los estudios de acuerdo con los objetivos propuestos y sintetizando los hallazgos significativos más relevantes y teniendo en cuenta que un estudio puede responder a varios apartados, son los siguientes.

4.1. EFICACIA, EFECTIVIDAD Y EFICIENCIA DE LA INHIBICIÓN DE LA VÍA HEDGEHOG:

Chang et al. (40) comenzaron en 2010 un estudio compasivo (expanded access study; EAS) en 120 pacientes que, por entonces, tenían opciones de tratamiento muy limitadas (62 con CBCla y 58 con CBCm). Diecinueve de ellos padecían el síndrome de Gorlin. Se les administró 150 mg de vismodegib al día con el objetivo de averiguar la eficacia y seguridad de este fármaco. No obstante, tuvo un tiempo de seguimiento corto porque el estudio finalizó antes de lo previsto debido a la aprobación del fármaco por parte de la FDA. La población utilizada para evaluar la eficacia consistió en 95 pacientes (56 con CBCla y 39 con CBCm) que recibieron al menos una dosis de vismodegib y tenían la enfermedad medida al inicio y al menos una evaluación tumoral de seguimiento. Con una mediana de duración de tratamiento de 5,5 (rango 0,4-19,6) meses, se observó que un 46,4% (IC 95% 33-60,3) del grupo CBCla y un 30,8% (IC 95% 17-47,6) del grupo CBCm obtenían respuesta objetiva (**Tabla 3**). La mediana (rango) de tiempo hasta observar una respuesta objetiva fue de 2,6 (1-11) meses en CBCla y 2,6 (1,4-12,6) meses en CBCm. En total, 94,6% de pacientes en la cohorte CBCla y 82,1%, en la de CBCm tuvieron respuestas completas, parciales o estabilización de la enfermedad. Además, realizaron un análisis univariante para conocer los factores predictores de respuesta (edad, uso previo de radioterapia o fármacos sistémicos y número de lugares con tumor). Observaron como único dato estadísticamente significativo que en el grupo de CBCla, aquellos que no habían recibido tratamiento sistémico previo (inhibidores de SMO o quimioterapia) alcanzaron alguna respuesta objetiva siendo la estabilización de la enfermedad la máxima respuesta obtenida, frente a los que sí recibieron terapia sistémica (55% frente 0%, respectivamente, $p=0,002$). Sin embargo, el grupo CBCm no tuvo ningún efecto significativo el uso previo de terapia sistémica.

Sekulic et al. (41) muestran los datos relativos a la eficacia en su publicación final del estudio ERIVANCE con 39 meses de seguimiento desde el reclutamiento. Este estudio pivotal condujo a la aprobación del vismodegib para su comercialización por parte de la FDA. De los 104 pacientes reclutados, ocho fueron excluidos (todos de la cohorte CBCla) por no identificarse la presencia de CBC en la biopsia inicial. El resto recibieron vismodegib 150 mg al día hasta progresión de la enfermedad, aparición de toxicidad farmacológica grave o retirada del paciente del estudio. En el momento en el que analizaron los datos, 8 pacientes (8%) continuaban tomando vismodegib, es decir, una duración del tratamiento de más de 3 años (7 con CBCla y 1 con CBCm) y 69 pacientes (66%) permanecían en seguimiento de su supervivencia. Los datos de eficacia extraídos por el comité investigador fueron de 38 pacientes respondedores de los 63 (60,3% con IC 95% 47,2-71,7) de la cohorte de CBCla y 16 respondedores de 33 (48,5% con IC 95% 30,8-66,2) con CBCm (**Tabla 3**). En general, los resultados fueron similares en todos los subgrupos de pacientes, aunque con ligeros matices: se observaron menores tasas de respuesta en pacientes con tumores mayores de 4 cm; por el contrario, una mayor respuesta aparecía en menores de 65 años y en pacientes con CBCla de

regiones distintas a Estados Unidos. Asimismo, se demostró una importante respuesta clínica en aquellos subtipos histológicos de mayor agresividad (por ejemplo, respuestas del 54% y 86% en subtipo infiltrante en CBCla y CBCm, respectivamente). Igualmente, se obtuvo la tasa de respuesta en dos categorías de pacientes, los que tomaron todas las dosis y los que no tomaron hasta un 33% de las dosis, con los siguientes resultados: 60% (6 de 10) vs. 44% (10 de 23), respectivamente, en la cohorte de CBCm y 58% (7 de 12) vs. 63% (31 de 49), respectivamente, en la cohorte de CBCla, es decir, no se afectó la eficacia de forma importante. Por último, hay que comentar que la variable principal a estudio, la tasa de respuesta objetiva (TRO), fue evaluada por el comité investigador y por un comité evaluador independiente. Este último, en una actualización previa a los 12 meses del estudio, concluyó también que existían evidencias sólidas de que el tratamiento con vismodegib produce respuestas clínicamente significativas y duraderas en pacientes con CBCla(49).

En 2016, *Chang et al.* (46) realizaron un análisis *post hoc* con los datos de los estudios anteriores con el objetivo de conocer cómo puede afectar el padecimiento de síndrome de Gorlin (SG) en el desarrollo de respuesta antitumoral y eventos adversos durante el tratamiento con vismodegib. 41 pacientes con SG fueron tratados con vismodegib 150 mg/día en los estudios ERIVANCE (primer análisis (50)) y Expanded Access Study (EAS; *Chang et al.* (40)): veintidós pacientes, todos con CBCla, en el primer estudio y diecinueve pacientes, 7 de ellos con CBCm, en el segundo. La duración media del tratamiento fue menor en EAS (5-7,1 meses) que en el ERIVANCE (9,6-10,5 meses). La comparación entre todas las cohortes de los dos estudios para conocer la actividad clínica del medicamento tuvo los siguientes resultados. Por un lado, en el ERIVANCE parece que los pacientes con CBCla tienen mayor respuesta objetiva si padecen SG que si no lo padecen (81% frente a 50%). Sin embargo, en el EAS esta tendencia no se confirma, pues la respuesta en los positivos a SG fue de 33% frente al 50% en pacientes sin SG. Por otro lado, en las cohortes de CBCm, en ERIVANCE hay una respuesta del 46% en el grupo sin SG y no hubo pacientes con CBCm y SG, mientras que en EAS la respuesta es mayor en el grupo con SG (50% vs. 27%). Por lo tanto, no parece haber tendencias sólidas clínicamente significativas.

En esta línea, *Tang et al.* (35) investigan la eficacia del vismodegib en pacientes con SG. Recogieron 41 pacientes que distribuyeron aleatoriamente en proporción 2:1 a recibir vismodegib (n=26) o placebo (n=15). El objetivo principal fue conocer qué diferencia existe entre la toma de vismodegib versus placebo en cuanto a incidencia de nuevos CBC candidatos a cirugía después de 3 meses de tratamiento. Además, en una segunda fase sin enmascaramiento, 37 pacientes recibieron vismodegib hasta cumplir 36 meses estudiándose otros indicadores de eficacia. Primero, el grupo de pacientes tratados con vismodegib tuvo una reducción en la aparición de nuevos CBC manejables con cirugía comparado con el grupo placebo con una media de 2 frente a 34 nuevas lesiones por paciente por año, respectivamente ($p<0,0001$) (**Tabla 3**). Once pacientes inicialmente asignados al placebo, en la segunda fase fueron tratados con vismodegib reduciendo el desarrollo de nuevos CBC tributarios a cirugía comparado con placebo (0,4 vs. 30 nuevas lesiones por paciente por año; $p<0,0001$). Con la administración de dosis continuas, los sujetos desarrollaban todavía menos CBC respecto a los

que seguían un régimen intermitente (0,6 vs. 1,7 nuevos CBC elegibles para cirugía por paciente por año, respectivamente; $p < 0,0001$). Inclusive, parece que esta tendencia se mantiene una vez finaliza el tratamiento, pues 5 pacientes durante el periodo placebo desarrollaron una media de 1,7 nuevos CBC al mes, mientras que después de 13,8 meses de toma de vismodegib y 11,8 meses de interrupción, la tasa de nuevos CBC era de 0,06 al mes. Además, los pacientes tratados con dosis continuas por periodos largos de tiempo parecen tener una mayor duración del beneficio (≥ 15 meses de tratamiento supone hasta 18 meses de efecto antitumoral postratamiento). Asimismo, aquellos pacientes no cumplidores (toma menor al 50% de las dosis prescritas) desarrollaban 1,7 nuevos CBC por paciente por año, mientras que los que tomaban más del 80%, la incidencia era de 0,6 ($p < 0,0001$). Segundo, todos los pacientes ($n=37$) fueron respondedores al vismodegib con una disminución del tamaño de los CBC existentes, expresado como el porcentaje de cambio en la suma de los diámetros mayores, de un -56% con el vismodegib frente a un aumento del 13% con placebo ($p < 0,0001$). El 50 % de los pacientes requerían al menos 7 meses de tratamiento para reducir su carga tumoral un 90%. Por otra parte, en 23 pacientes con una media de 16,3 meses con vismodegib, la media de cirugías realizadas antes, durante y después (hasta 14 meses) del tratamiento fue de 28, 0,5 y 4,9 intervenciones por paciente por año, respectivamente. En cuanto al grado de inhibición de la vía Hh se vio una reducción del 50% en los niveles de ARNm que codifica el Gli1 en biopsias cutáneas respecto a las biopsias iniciales pretratamiento.

Basset-Séguin et al. (42) tenían como objetivo principal monitorizar la seguridad del vismodegib y como objetivos secundarios estimar la tasa de respuesta, el tiempo medio hasta la respuesta y la duración de la misma, así como la tasa de supervivencia global y libre de progresión, y la calidad de vida (este último en una publicación separada), en pacientes con CBCla y/o CBCm. Este estudio denominado STEVIE, reclutó 1215 pacientes entre los que habían 219 (18,1%) con síndrome de Gorlin. Todos los pacientes recibieron dosis diarias de 150 mg. Así, con un tiempo medio de seguimiento de 17,9 meses y 1161 pacientes incluidos, la mejor respuesta global observada fue de 738 pacientes respondedores de los 1077 (68,5% con IC 95% 65,7-71,3) de la cohorte de CBCla y 31 respondedores de 84 (36,9% con IC 95% 26,6-48,1) con CBCm (**Tabla 3**). De esos 1161, 53 pacientes (4,6%) no cumplían criterios o faltaban datos (“missing or not evaluable”).

Viscusi y Hanke (44) publican una serie de casos prospectivos realizada posteriormente a la comercialización del vismodegib que muestran datos sobre el uso del vismodegib en condiciones reales, es decir, fuera de un ensayo clínico. Veinticuatro sujetos con un total de 31 tumores fueron incluidos para dar respuesta a cuestiones de eficacia y tolerabilidad y conocer qué ocurre una vez cesa el tratamiento. Ningún paciente con SG o CBCm fue incluido. La evaluación de la respuesta se hizo a partir de la observación de cambios clínicos (disminución o aumento del tamaño y/o cambios en las características como la ulceración). De esta forma, 17 tumores (55%) se clasificaron como respuesta clínica completa (no evidencia de tumor) y 13 tumores (42%) demostraron respuesta parcial con una media de reducción en la suma de los diámetros mayores de los tumores de un 52% (rango 11-80%). La estabilización de la enfermedad se percibió en un tumor (3%) y durante el tratamiento ningún tumor objetivó

progresión. Por otro lado, la recurrencia se observó en nueve tumores de los cuales 4 (44%) tuvieron respuesta completa. De los 22 tumores no recurrentes, 14 (64%) alcanzaron la respuesta completa. Cinco pacientes se volvieron a someter a un segundo curso con vismodegib. Dos de ellos habían demostrado respuesta completa y volvieron a desarrollar el tumor durante el periodo de seguimiento (12 y 74 semanas después del primer curso de vismodegib), pero se volvió a obtener respuesta completa en el segundo intento de tratamiento. Otros 2 habían conseguido la respuesta completa, pero ante la sospecha de recurrencia se volvió a tratar. Y el quinto paciente tuvo una respuesta parcial y el retratamiento consiguió una mejora de esa respuesta pasando de una reducción del tamaño de 65 a 79%. Finalmente, este paciente se trató satisfactoriamente con cirugía de Mohs.

Dummer et al. (36) publican en 2019 los resultados finales de su ensayo clínico tras 42 meses de estudio con el sonidegib, convirtiéndose en el mayor seguimiento que se le ha hecho a un inhibidor de la vía de hedgehog. Los resultados preliminares de este estudio, denominado BOLT, favoreció la aprobación del sonidegib por la FDA. Se reclutaron 230 pacientes con CBCla y CBCm y se distribuyeron aleatoriamente en proporción 1:2 en dos dosis diferentes: 79 pacientes (66 con CBCla y 13 con CBCm) recibieron 200 mg diarios y 151 pacientes (128 con CBCla y 23 con CBCm), 800 mg al día. El criterio principal que se valoró fue la proporción de pacientes que alcanzan respuesta objetiva. A fecha del último análisis (42 meses) continuaban a tratamiento el 8% (6/79) y el 3,3% (5/151) de los pacientes con 200 mg y 800 mg, respectivamente. La TRO analizada por un investigador independiente, en pacientes con CBCla fue de 56% (IC 95% 43-68) en el grupo de 200 mg y de 46,1% (IC 95% 37,2-55,1) en el de 800 mg. Por su parte, los pacientes con CBCm tuvieron menores tasas de respuesta: 8% (IC 95% 0,2-36) en el grupo de 200 mg y 17% (IC 95% 5-39) en el grupo de 800 mg (**Tabla 4**)

Algunos autores del estudio BOLT han publicado en Abstracts ciertos resultados extraídos del mismo. Así, *Lewis et al.* (37) reportan un análisis de la eficacia de los pacientes con CBCla que recibieron 200 mg (n=66, TRO=56%) atendiendo a las características histológicas del tumor. La tasa de respuesta objetiva por un investigador independiente fue mayor en tumores con histología agresiva (37, 60%) frente a los de no agresividad histológica (29, 52%). Además, las respuestas completa y parcial también eran mayores en los de histología agresiva (5% y 54%, respectivamente, vs. 3% y 48% en no agresivos), aunque con mayor tasa de progresión de la enfermedad (3% en agresivos vs. 0% en no agresivos).

Por último, *Dréno et al.* (39) recogieron 229 pacientes con al menos seis lesiones confirmadas como CBC para estudiar dos esquemas de tratamiento intermitente con el vismodegib. Para ello, asignaron los pacientes aleatoriamente (1:1) en dos grupos: 116 pacientes en el grupo A para ser tratados con vismodegib durante 12 semanas seguido de 3 ciclos de 8 semanas con placebo y 12 semanas con vismodegib, y 113 pacientes en el grupo B con vismodegib durante 24 semanas seguido de 3 ciclos de 8 semanas con placebo y 8 semanas con vismodegib. El estudio denominado MIKIE, tiene como variable principal la reducción en el número de CBC clínicamente evidente a la semana 73, una vez haya completado cada grupo su régimen de tratamiento. El estudio continúa en periodo de seguimiento hasta que se cumplan

52 semanas postratamiento. La duración media de exposición al tratamiento fue de 71,6 semanas en el grupo A y de 68,4 semanas en el grupo B. Se observó que la reducción media en el número de CBC evidentes clínicamente al final del tratamiento fue de 62,7% (IC 95% 53-72,3) en el grupo A y de 54% (IC 95% 43,6-64,4) en el grupo B. Las diferencias entre las medias no fueron significativas ($p=0,2$). Asimismo, en el análisis estratificado por presencia de SG, estado de inmunocompetencia y región geográfica (América o Europa) no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Sin embargo, en el subgrupo de CBC esporádicos, el régimen A condujo a una mayor reducción que el régimen B. Igualmente, se analizó la disminución en el tamaño de las lesiones (basado en la suma de los diámetros mayores) con diferencias significativas entre ambos grupos: -82,9% en el grupo A y -68,8% en el grupo B, con una diferencia entre ambos de -15.2% ($p=0,015$). Al final del tratamiento, el 66% (76/116) de los pacientes del grupo A y el 50% (57/113), del grupo B tuvieron al menos una reducción del 50% en el número de CBC respecto al inicio del tratamiento y muchos de ellos no tuvieron nuevas lesiones.

Tabla 3. Eficacia de la inhibición de la vía Hedgehog con vismodegib.

AUTOR, AÑO Y REFERENCIA	DOSIS FÁRMACO	VARIABLES PRINCIPALES	RESULTADOS
A.L.S. Chang et al. (2014) (40)	150 mg/día	Seguridad Eficacia	RO: 46,4% (26/56) CBCla, 30,8% (12/39) CBCm RC: 11% (6/56) CBCla, 5% (2/39) CBCm RP: 36% (20/56) CBCla, 27% (10/39) CBCm EE: 48% (27/56) CBCla, 51% (20/39) CBCm EP: 0% 0/56 CBCla, 8% (3/39) CBCm
A. Sekulic et al. (2017) (41)	150 mg/día	TRO	RO: 60,3% (38/63) CBCla, 48,5% (16/33) CBCm RC: 53% (20/38) CBCla, 0% (0/16) CBCm RP: 47% (18/38) CBCla, 100% (16/16) CBCm EE: 39% (15/38) CBCla, 88% (14/16) CBCm EP: 16% (6/38) CBCla, 13% (2/16) CBCm
N. Basset-Séguin et al. (2017) (42)	150 mg/día	Seguridad	RO: 68,5% (738/1077) CBCla, 36,9% (31/84) CBCm RC: 33% (360/1077) CBCla, 5% (4/84) CBCm RP: 35% (378/1077) CBCla, 32% (27/84) CBCm EE: 25% (270/1077) CBCla, 46% (39/84) CBCm EP: 2% (21/1077) CBCla, 11% (9/84) CBCm
J.Y. Tang et al. (2016) (35)	150 mg/día (26) Placebo (15)	Reducción en el número de CBC candidatos a cirugía	CBC nuevos por paciente por año: 2 (vismodegib), 34 (placebo).

EE: enfermedad estable. EP: enfermedad en progresión. RC: respuesta completa. RO: respuesta objetiva. RP: respuesta parcial. TRO: tasa de respuesta objetiva.

Tabla 4. Eficacia de la inhibición de la vía Hedgehog con sonidegib.

AUTOR, AÑO Y REFERENCIA	DOSIS FÁRMACO	VARIABLES PRINCIPALES	RESULTADOS
R. Dummer et al. (2019) (36)	200 mg/día	TRO	RO: 56% CBCla, 8% CBCm RC: 5% CBCla, 0% CBCm TCE: 91% CBCla, 92% CBCm EP: 37% (29/79)
R. Dummer et al. (2019) (36)	800 mg/día	TRO	RO: 46,1% CBCla, 17% CBCm RC: 1,6% CBCla, 0% CBCm TCE: 82% CBCla, 91% CBCm EP: 16% (24/151)

EE: enfermedad estable. EP: enfermedad en progresión. RC: respuesta completa. RO: respuesta objetiva. RP: respuesta parcial. TRO: tasa de respuesta objetiva. TCE: tasa de control de la enfermedad (suma de RC, RP y EE).

4.2. SEGURIDAD Y MEJOR RÉGIMEN TERAPÉUTICO:

Respecto a datos de seguridad, se comienza presentando los resultados de *Chang et al.* (40) que analizaron a 119 pacientes (62 CBCIa y 57 CBCm) que recibieron al menos una dosis de vismodegib. La mediana de seguimiento fue de 6,5 (rango 1,4-20,6) meses y solo permitieron interrupciones del tratamiento de hasta 8 semanas. El 97,5% (116 pacientes) tuvo algún TEAE (acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento) y el 5,8% (7 pacientes) discontinuó el tratamiento por eventos adversos (EA). En la **Tabla 5** se muestran los TEAE más comunes con una incidencia $\geq 15\%$. La mayoría de los EA se iniciaron dentro de los primeros 60 días, mientras que los más tardíos fueron la alopecia (87 días) y la pérdida de peso (175 días). Asimismo, la mayoría fueron de gravedad leve o moderada (grado 1 y 2 de NCI CTCAE v.4.0) y únicamente se reportó como EA serio (grado 3) debido al vismodegib un paciente con calambres musculares. De los 7 pacientes que discontinuaron el tratamiento por EA solo 2 se relacionaron con él y fueron debidos a calambres musculares y fatiga. Otros eventos adversos observados en las pacientes incluidas que se encontraban en edad fértil (n=8) fueron la amenorrea y las menstruaciones irregulares. Por su parte, ninguna de las muertes se relacionó con el tratamiento.

Sekulic et al. (41) además del objetivo primario de determinar la TRO, tenían como objetivo secundario mostrar la seguridad del vismodegib. Todos los pacientes presentaron al menos un efecto secundario debido al tratamiento y en la **Tabla 5** se exponen los más comunes (presentes en más de 20% de los pacientes) sin diferenciar el grado de severidad. También aparecen en más del 10% de los pacientes, pero menos del 20% los siguientes: estreñimiento, tos, vómitos, artralgias, dolor de cabeza, nasofaringitis, carcinoma de células escamosas, ageusia, hipogeusia, prurito y dispepsia. Los efectos secundarios de grado ≥ 3 (NCI CTCAE v.3.0) aparecieron en 58 pacientes (55,8%) siendo la pérdida de peso y los calambres musculares los más frecuentes con 8,7% y 5,8%, respectivamente. Respecto a las 33 muertes (31,7%) acaecidas a lo largo del estudio, ninguna se relacionó con la toma del fármaco y las causas por orden de frecuencia fueron: progresión de la enfermedad (16,3%) y EA como neumonía, síncope, fractura de cadera entre otros (7,7%). Destaca en este estudio, el análisis de la seguridad a largo plazo después de 39 meses de seguimiento, donde se obtiene que la incidencia de efectos secundarios es mayor en pacientes que llevan 12 meses o más tomando vismodegib (n=56) respecto a los que llevan menos (n=48), pero con el dato importante de que los efectos secundarios de mayor severidad son similares en ambos grupos (55,4% (31/56) y 56,3% (27/48), respectivamente). Por ejemplo, los calambres musculares y la alopecia aparecían en más del 80% de pacientes que recibieron vismodegib por ≥ 12 meses. Además, el análisis adicional de los efectos secundarios por 100 pacientes por años de exposición al vismodegib demostró que estos eran más frecuentes durante el primer año y que, por tanto, el riesgo de un nuevo efecto se reduce después del mismo.

El análisis agrupado de *Chang et al.* (46) hace una comparación de los resultados de seguridad obtenidos en los dos estudios anteriores entre pacientes con y sin SG. En ambos estudios, ERIVANCE y EAS, los eventos adversos grado 3-4 fueron menos frecuentes en

pacientes con SG (41% y 16%, respectivamente en cada estudio) que en pacientes sin SG (43% y 32%, respectivamente). Aunque parece haber diferencias entre las incidencias de los EA, no son lo suficientemente significativas para definir patrones de EA según la presencia o no de esta genodermatosis.

Los datos relativos al estudio de *Tang et al.* (35) en pacientes con SG se muestran en la **Tabla 5**. Los eventos adversos grado 3 y 4 (NCI CTCAE v.3.0) relacionados con el tratamiento incluían la pérdida de peso (n=6) y calambres musculares (n=2). El 74% (31/42) de los pacientes suspendieron en algún momento el tratamiento, en su mayoría por eventos adversos leves y moderados. De hecho, solo el 17% (3/18) pacientes toleraron vismodegib a dosis continuas durante 36 meses. En cuanto a la reversibilidad de los efectos secundarios, mientras que los calambres musculares y disgeusia se resolvieron dentro de los 1,5 meses postratamiento, la pérdida de pelo requería hasta 18 meses sin tratamiento para observarse mejoría, pero sin recuperarse la cantidad de pelo inicial pretratamiento. En este ensayo clínico, ningún paciente desarrollo CCE. Dos pacientes fallecieron durante el estudio, pero sin relacionarse con el tratamiento.

Basset-Séguin et al. (42) en su estudio STEVIE, permitieron interrupciones del tratamiento de hasta ocho semanas en aquellos pacientes con toxicidad farmacológica o imposibilidad temporal a tragar las cápsulas, pero no se permitió la reducción de dosis. 1192 pacientes (98,1%) tuvieron algún TEAE de cualquier grado, pero mayoritariamente (55%, 660/1192) eran leves o moderados (grados 1 o 2 NCI CTCAE v.4.0). En la **Tabla 5** se muestran los resultados de seguridad del estudio a partir del número de eventos por 100 pacientes-años. Otros TEAE observados fueron ageusia, artralgias, estreñimiento, dolor de cabeza, vómitos, anemia, dolor abdominal, mialgias, tos, prurito, nasofaringitis, incremento de enzimas hepáticas y CPK. El tratamiento se discontinuó en 380 pacientes (31%) por TEAE grado 1 y 2 principalmente y 147 pacientes (12%) continuaban tomando el fármaco en el momento del análisis. De esos 380, 266 completaron las cinco visitas de seguimiento de evaluación de la seguridad demostrando que la mayoría de los acontecimientos adversos (AA) eran reversibles: 97% sufría algún AA en el momento de la suspensión; a los 1, 3, 6, 9 y 12 meses postratamiento, seguían presentando AA el 92,5%, 74,8%, 59,0%, 48,9% y 45,5% de pacientes, respectivamente. Además, los casos persistentes eran leves y en pacientes con otros factores de riesgo. Igualmente, a mayor duración del tratamiento no había mayores tasas de nuevos TEAE o de TEAE de grado ≥ 3 : aparición de TEAE en 808,9 pacientes-años de exposición al vismodegib menor de 12 meses frente a 288,1 pacientes-años de exposición igual o mayor a 12 meses. Respecto al desarrollo de CCE que apareció en 53 pacientes (4%), advierten que fue difícil hacer una relación causal con el vismodegib debido a la inexistencia de un grupo control y por la coincidencia de factores de riesgo para su aparición, pues la mayoría tenían >75 años y CCE localizados en áreas expuestas al sol; 18 pacientes (35%) tenían historia de CCE cutáneo; 3 (6%), historia de enfermedad de Bowen; y 2 (4%), historia de queratosis actínicas. Por último, de este estudio se extrajo que el perfil de seguridad y patrón de resolución de eventos adversos fueron similares independientemente del padecimiento de síndrome de Gorlin.

Hansson et al. (43) informan de la calidad de vida de los pacientes incluidos en el estudio STEVIE (42) mediante el cuestionario Skindex-16 así como, del impacto del tratamiento en los síntomas asociados a la enfermedad en pacientes con CBCm a través del MDASI. Se observó que la cohorte de CBCla presentaba una clara mejoría en la dimensión emocional de la escala Skindex-16, pero muy ligera en las otras dos dimensiones, funcional y sintomática. Esto se comparó con la carga tumoral a lo largo del tratamiento viéndose que los pacientes con respuestas completas y parciales eran los que mejoraban su calidad de vida. Sugiere entonces que la efectividad del tratamiento puede estar asociado a una mejoría en la calidad de vida. Sin embargo, en la cohorte de CBCm no se observó ni mejoría ni deterioro en ninguno de los dominios del Skindex-16. Por otra parte, de los 13 pacientes que eran sintomáticos al inicio del estudio según MDASI, siete de ellos experimentaron mejoría en sus síntomas, aunque no era constante a lo largo del tiempo. No obstante, los autores informan de que las escalas no son específicas para estos pacientes.

Viscusi y Hanke (44) en su serie de casos de 24 pacientes, dos pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento por efectos secundarios. En los veinte pacientes que completaron al menos 12 semanas de tratamiento, 18 pacientes (90%) tuvieron efectos secundarios que consistieron en disgeusia (65%), alopecia (60%), espasmos musculares (60%), pérdida de peso (40%), fatiga (35%), alteraciones gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea (25%), anorexia (20%), dolor de cabeza (15%) y úlceras orales (5%). Excepto la alopecia, todos fueron transitorios y se resolvieron dentro de los 3 meses después de terminar con el tratamiento. Un paciente desarrollo carcinoma de células escamosas in situ en el área previa de CBCla después de haber tenido una respuesta completa. Seis fallecimientos fueron reportados durante el tratamiento y el seguimiento, pero ninguno se relacionó con el vismodegib.

En relación con el análisis de la seguridad del sonidegib obtenido en el estudio BOLT (36), la **Tabla 7** recoge los efectos adversos más frecuentes según la dosis de fármaco administrada. Muchos de esos eventos adversos eran manejables y reversibles con la interrupción o reducción de dosis que tuvo que producirse en 34 pacientes con dosis de 200 mg y 89, con 800 mg. Por su parte, la discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos se produjo en el 30% (24/79) de los pacientes con 200 mg y el 37,7% (57/151), con 800 mg. La segunda razón más importante por la que se finalizó el tratamiento fue la progresión de la enfermedad (37%, 29/79 pacientes con 200 mg y 15,9%, 24/151 pacientes con 800mg). Los eventos adversos grado 3-4 (NCI CTCAE v.4.03) relacionados con el sonidegib aparecieron en 25 (32%) y 65 (43,3%) de los pacientes tratados con 200 y 800 mg, respectivamente. Los EA graves consistieron en elevaciones de la CK (25/229 pacientes) y de la lipasa (5/229). Con estos datos de seguridad y atendiendo a la eficacia obtenida en cada grupo, de momento solo se plantea como régimen terapéutico el uso del sonidegib continuo a dosis de 200 mg al día.

Así mismo, *Migden et al.* (38) publican en forma de Abstract el análisis de la calidad de vida de los pacientes con CBCa tratados con sonidegib en el estudio BOLT mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30 (incluye áreas de funcionamiento como el físico y social y síntomas como el dolor y la fatiga) y su módulo asociado H&N35 (incluye ítems como

dificultades en el contacto social, dolor en cabeza y cuello y pérdida de peso). Se analizó el grupo que recibió 200 mg (CBCla y CBCm) observándose mejoría en la escala C30 para el funcionamiento físico (36% y 69%), funcionamiento social (26% y 38%), dolor (31% y 46%) y fatiga (38% y 46%). En la escala H&N35 las mejoras fueron más ligeras: contacto social (43% y 31%), dolor en cabeza y cuello (18% y 23%) y pérdida de peso (16% y 12%), aunque con buenas tasas de mantenimiento, es decir, sin empeoramiento, en contacto social (47%, 54%), dolor en cabeza y cuello (78% y 69%) y pérdida de peso (84% y 67%). Por otra parte, la mediana de tiempo hasta observar deterioro (empeoramiento de más de 10 puntos en las escalas) fue de 13,7 meses para la fatiga y 16,6 meses para la pérdida de peso, no siendo estimable para otros ítems. Son resultados positivos que apoyan el efecto observado en el estudio BOLT, ya que parece haber una potencial mejora de la calidad de vida de pacientes que tienen pocas opciones de tratamiento.

Por último, en respuesta a la pregunta cuál podría ser el mejor régimen terapéutico con un buen equilibrio entre actividad antitumoral y toxicidad, uno de los artículos incluidos es el estudio de *Dréno et al.* (39) denominado MIKIE, que evaluó dos esquemas distintos de tratamiento con el vismodegib en pacientes con múltiples CBC (más de 6 tumores), incluido pacientes con SG. Se permitieron interrupciones de tratamiento de hasta 2 semanas para manejar posibles efectos tóxicos o imposibilidad temporal a ingerir las cápsulas. En la **Tabla 6** se muestran los resultados de seguridad de ambos regímenes. Así, un 94% (107/114) de pacientes en el grupo A y 97% (109/113), en el grupo B, tuvieron algún evento adverso. No obstante, solamente discontinuaron el tratamiento por esta razón el 20% (23/114) en el grupo A y el 27% (30/113) en el grupo B. Destaca como eventos adversos de grado 3 o mayor (MedDRA v.18) los calambres musculares (4 pacientes en el grupo A y 12, en el grupo B), el aumento de CK (1 y 4 pacientes) y la hipofosfatemia (0 y 3 pacientes). En total, ocurrieron 296 TEAE en ambos grupos y de todos los grados, de los cuales 73 (25%) eran grado ≥ 3 . Hubo 4 fallecimientos, de los cuales se sospecha uno como posiblemente causado por el vismodegib (tromboembolismo pulmonar en el grupo A).

Tabla 5. Efectos adversos del vismodegib.

EFEECTO n (%)	A.L.S. Chang et al. (40) (n=119)	A. Sekulic et al. (41) (n=96)	N. Basset-Séguin et al. (42) (n=1215)	J.Y. Tang et al. (35) (n=40)
Calambres musculares	84 (71)	74 (71)	807 (66)	40 (100)
Alopecia	69 (58)	69 (66)	747 (62)	40 (100)
Disgeusia	84 (71)	58 (56)	663 (55)	37 (93)
Pérdida de peso	19 (16)	54 (52)	493 (41)	25 (63)
Fatiga	23 (19)	45 (43)	201 (17)	19 (48)
Náuseas	23 (19)	34 (33)	218 (18)	4 (10)
Pérdida de apetito	ND	29 (28)	303 (25)	ND
Diarrea	30 (25)	28 (27)	197 (16)	26 (65)
Astenia	ND	ND	291 (24)	ND

ND: no disponible.

Tabla 6. Efectos adversos del vismodegib en el estudio MIKIE. (39)

EFEECTO n (%)	B. Dréno et al. (39) Grupo A (n=114)	B. Dréno et al. (39) Grupo B (n=113)
Calambres musculares	83 (73)	93 (82)
Alopecia	72 (63)	73 (65)
Disgeusia	75 (66)	75 (66)
Pérdida de peso	24 (21)	21 (19)
Fatiga	24 (21)	26 (23)
Náuseas	23 (20)	15 (13)
Pérdida de apetito	21 (18)	17 (15)
Diarrea	20 (18)	18 (16)
Astenia	15 (13)	20 (18)

Tabla 7. Efectos adversos del sonidegib.

EFEECTO n (%)	R. Dummer et al. (36) (200 mg/día, n=79)	R. Dummer et al. (36) (800 mg/día, n=150)
Calambres musculares	43 (54)	104 (69)
Alopecia	39 (49)	87 (58)
Disgeusia	35 (44)	89 (59)
Pérdida de peso	24 (30)	64 (43)
Fatiga	26 (33)	55 (37)
Náuseas	31 (39)	71 (47)
Pérdida de apetito	18 (23)	52 (35)
Diarrea	25 (32)	34 (23)
Astenia	10 (13)	9 (6)

4.3. ANÁLISIS DE OTROS INDICADORES DE RESPUESTA ONCOLÓGICA:

Respecto a los resultados oncológicos, se remite de nuevo al estudio ERIVANCE (41) donde otros objetivos secundarios fueron la duración de la respuesta (DR), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG), todas ellas expresadas en media de meses. En la DR se incluyeron solo los pacientes respondedores (38 y 16, CBCla y CBCm, respectivamente) y en la SLP y SG, todos los pacientes (63 y 33, CBCla y CBCm, respectivamente). Véase la **Tabla 8** con los resultados. El inicio de respuesta a vismodegib rondó sobre 57,0 días (rango, 29-473) en la cohorte CBCm y 140,0 días (rango, 55-281) en la cohorte CBCla. Analizando los subgrupos, la duración de la respuesta por encima de 26,2 y 14,8 meses en CBCla y CBCm, respectivamente, fue observada en aquellos pacientes con un ECOG PS 0 y en mujeres. La duración media del seguimiento para la supervivencia global fue de 39,1 meses pudiendo explicar por qué no fue estimable la SG en CBCla dada la mayor tasa de supervivencia en este grupo.

En el estudio STEVIE (42) con una mediana del tiempo hasta observar respuesta de 3,7 meses con un IC 95% de 3,5-3,7 meses y una mediana (rango) de duración del tratamiento de 8,6 (0-44) meses se observaron los resultados de la **Tabla 8**.

Viscusi y *Hanke* (44) describieron únicamente la remisión clínica definida como la supervivencia libre de enfermedad desde la finalización del tratamiento hasta la muerte o recurrencia, cuyo resultado fue de una media de 9,3 meses (rango 2-21 meses). Este resultado extraído de una serie de casos realizada tras la comercialización del vismodegib, parece corresponderse con datos obtenidos en condiciones ideales, es decir, en ensayos clínicos.

Los resultados oncológicos con el sonidegib en el estudio BOLT (36) se muestran en la **Tabla 9**, todos expresados en mediana de meses. La mediana de duración de la exposición fue de 11 y 6,6 meses en los grupos 200 y 800 mg, respectivamente. Únicamente hubo un responder con CBCm en el grupo de 200 mg cuya respuesta duró 24 meses. No se pudo obtener la mediana de DR en pacientes con CBCm que recibieron 800 mg debido a la censura estadística de tres de los cuatro respondedores.

Tabla 8. Resultados oncológicos de la inhibición de la vía Hedgehog con vismodegib.

AUTOR, AÑO Y REFERENCIA	DOSIS FÁRMACO	VARIABLES PRINCIPALES	RESULTADOS
A. Sekulic et al. (2017) (41)	150 mg/día	TRO	DR: 26,2 meses CBCLa, 14,8 meses CBCm [9,0-37,6] CBCLa, [5,6-17,0] CBCm SLP: 12,9 meses CBCLa, 9,3 meses CBCm [10,2-28,0] CBCLa, [7,4-16,6] CBCm SG: NE CBCLa, 33,4 meses CBCm [NE] CBCLa, [18,1-NE] CBCm SV al año: 93,2% CBCLa, 78,7% CBCm [86,8-99,6] CBCLa, [64,7-92,7] CBCm SV a 2 años: 85,5% CBCLa, 62,3% CBCm [76,1-94,8] CBCLa, [45,4-79,3] CBCm
N. Basset-Séguin et al. (2017) (42)	150 mg/día	Seguridad	DR: 23,0 meses CBCLa, 13,9 meses CBCm [20,4-26,7] CBCLa, [9,2-NE] CBCm SLP: 23,2 meses CBCLa, 13,1 meses CBCm [21,4-26,0] CBCLa, [12,0-17,7] CBCm

[IC 95%]. DR: duración de la respuesta. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. SV: supervivencia. NE: no estimable.

Tabla 9. Resultados oncológicos de la inhibición de la vía Hedgehog con sonidegib.

AUTOR, AÑO Y REFERENCIA	DOSIS FÁRMACO	VARIABLES PRINCIPALES	RESULTADOS
R. Dummer et al. (2019) (36)	200 mg/día	TRO	DR: 26,1 meses CBCLa, 24 meses CBCm [NE] CBCLa, [NE] CBCm SLP: 22,1 meses CBCLa, 13,1 meses CBCm [NE] CBCLa, [5,6-33,1] CBCm
R. Dummer et al. (2019) (36)	800 mg/día	TRO	DR: 23,3 meses CBCLa, NE meses CBCm [12,2-29,6] CBCLa, [NE] CBCm SLP: 24,9 meses CBCLa, 11,1 meses CBCm [19,2-33,4] CBCLa, [7,3-16,6] CBCm

[IC 95%]. DR: duración de la respuesta. SLP: supervivencia libre de progresión. NE: no estimable.

4.4. COMPARACIÓN ENTRE FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA VÍA HEDGEHOG:

Pingxing Xie y Philippe Lefrançois (47) realizaron un metaanálisis con el objetivo de determinar la eficacia y la seguridad de las distintas moléculas inhibidoras de la vía Hedgehog para el tratamiento del CBC y compararlas individualmente. Para ello incluyeron dieciocho artículos: 14 estudios de evaluación de eficacia y seguridad; 2, solamente de eficacia; y 2, de seguridad. De esta manera para analizar la eficacia utilizaron 16 estudios con 1102 pacientes y para valorar la seguridad, 16 estudios con 1486 pacientes. Los fármacos analizados fueron vismodegib (14 estudios), sonidegib (2 estudios), itraconazol (1 estudio) y TAK-441 (1 estudio). La mediana de exposición al tratamiento fue de 5,25 meses y osciló entre 1,3-21 meses. El tiempo de seguimiento varió de 1,3 a 36 meses (mediana 11 meses).

En cuanto a la eficacia, la tasa de respuesta objetiva (TRO) fue de 59,6% (IC 95% 40,3-78,9), indicando que bastantes pacientes se beneficiaban del uso de inhibidores de la vía hedgehog. Estos fueron resultados estadísticamente significativos ($z=6,14$; $p<0,001$). La TRO fue similar para vismodegib (61,9%), sonidegib (55,2%) e itraconazol (50%, datos limitados), pero inferior para TAK-441 (20%, datos limitados).

Solo existen análisis por subgrupos con vismodegib y sonidegib. Para el CBCla, la TRO fue ligeramente superior con vismodegib con un 68,7% (IC 95% 44,7-92,8) de respuestas frente a 56,6% (IC 95% no disponible) del sonidegib. Por el contrario, en la enfermedad metastásica, el vismodegib muestra una clara superioridad con una TRO de 39,4% (IC 95% -1,9-80,6; $p=0,06$), siendo 2,7 veces mayor que la de sonidegib (14,7%, IC 95% no disponible). Esta diferencia entre moléculas es estadísticamente significativa con un p-valor de 0,007.

Asimismo, se analizó la tasa de respuesta completa (RC) en todos los pacientes con los siguientes resultados: 28% ($p=0,012$), 8,9% ($p=0,72$), 0% y 0% para vismodegib, sonidegib, itraconazol y TAK-441, respectivamente. Las mayores tasas de RC se vieron en pacientes con CBCla tratados con vismodegib, 31% (IC 95% 6,9-55) frente al 3% con sonidegib. Estas diferencias fueron significativas estadísticamente ($p<0,0001$).

En la **Tabla 10** se muestran los resultados referentes a la seguridad. Destacan en negrita las náuseas, vómitos y mialgias por ser más comunes durante el tratamiento con sonidegib ($\geq 10\%$ de diferencia entre prevalencias). La amenorrea solo aparecía descrita en 3 de los 18 estudios e incluía a 43 mujeres en edad fértil.

Tabla 10. Prevalencia de los efectos secundarios. (47)

EFEECTO % (p-valor)	Vismodegib	Sonidegib	Itraconazol	TAK-441*
Calambres musculares	68,2 (0,001)	60,3 (0,011)	ND	33
Disgeusia	55,2 (0,001)	47,5 (0,045)	ND	47
Alopecia	58,9 (0,001)	50,7 (0,033)	ND	26
Pérdida de peso	31,3 (0,003)	37,6	ND	15
Fatiga	24,5 (0,019)	32,9 (0,17)	5,3	47
Náuseas	21,2 (0,49)	39,2 (0,1)	ND	47
Mialgias	9,6 (0,51)	22,2 (0,35)	ND	ND
Vómitos	3,7 (0,85)	20,5	ND	24
CCE	4,0 (0,77)	ND	ND	ND
Elevación de CPK	11,5	13,5 (0,57)	ND	ND
Diarrea	17,1 (0,13)	23,7 (0,32)	ND	24
Pérdida de apetito	21 (0,08)	28,8	ND	26
Amenorrea	35 (0,26)	ND	ND	ND

ND: no disponible. CCE: carcinoma de células escamosas.

*Incluye tumores CBC y de otras estirpes.

La revisión sistemática realizada por *Jacobson et al.* (45) tenía como objetivo evaluar la experiencia clínica que había hasta la fecha con los inhibidores de la vía Hedgehog. Sin embargo, cuando fue realizado, sonidegib tenía menor cantidad de artículos publicados que vismodegib. De hecho, solo incluyó los resultados preliminares del estudio BOLT, pero sin evaluarlos en un análisis cuantitativo (metaanálisis). De ahí que los resultados combinados solo correspondan al vismodegib con 8 artículos utilizados en el análisis de la eficacia y 9, en el de seguridad. No obstante, se plantea un hecho importante que concierne a la monitorización de la CK y que consiste en que debe realizarse en todos los pacientes que estén a tratamiento con sonidegib, mientras que solo es necesario en los pacientes con otros factores de riesgo como administración simultánea de estatinas que reciban vismodegib.

4.5. POSIBLES VÍAS DE TRATAMIENTOS EN INVESTIGACIÓN:

Se han propuesto una serie de moléculas que podrían ser útiles para el tratamiento del CBC y se basan, por un lado, en el bloqueo de diferentes puntos de la vía de Hedgehog y por otro, en la inmunoterapia.

En el epígrafe anterior (ver 4.4), se expuso los posibles nuevos inhibidores de SMO, itraconazol y TAK-441 (47).

En cuanto a la inmunoterapia, *Chang et al.* (48) iniciaron en 2016 un ensayo clínico no aleatorizado y abierto con grupos paralelos cuyo objetivo es observar cuánto de eficaz es el pembrolizumab (200 mg intravenosos cada 3 semanas) con y sin vismodegib (150 mg orales diariamente) en el tratamiento de pacientes con CBC no extirpable mediante cirugía o con enfermedad metastásica. Esta molécula es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína de superficie PD-1 que actúa como regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, permitiendo de esta manera su activación. Dieciséis pacientes fueron reclutados, 9 recibieron pembrolizumab en monoterapia (pacientes refractarios o intolerantes al vismodegib) y 7 recibieron pembrolizumab y vismodegib.

A las 18 semanas, habían respondido 6 del total de pacientes, es decir, una TRO de 38% (6/16 pacientes; IC 95% 15-65; $p=0,003$): 44% (4/9 pacientes; IC 95% 14-79, $p=0,008$) para el grupo tratado con pembrolizumab en monoterapia y 29% (2/7 pacientes, IC 95% 4-71, $p=0,15$), con la terapia dual.

Asimismo, tres pacientes tuvieron respuestas completas (1 con pembrolizumab y 2 con la terapia dual). La mediana de duración de la respuesta fue de 67,6 meses y 52,8 meses para los subgrupos en monoterapia y en terapia dual, respectivamente.

Por otra parte, 3 de los 98 eventos adversos fueron de grado 3 (NCI CTCAE v.4). Hubo 23 reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario y por lo tanto relacionadas con el pembrolizumab, siendo las más comunes dermatitis y fatiga (grado 1 y 2) y solo una de ellas se consideró grave (hiponatremia).

5. Discusión

Respecto a los hallazgos extraídos de los estudios se puede empezar interpretando que los dos grandes estudios que avalan la seguridad y la eficacia del vismodegib son ERIVANCE y STEVIE.

ERIVANCE aporta resultados suficientes para afirmar que la terapia a largo plazo con vismodegib es eficaz y segura. Primero, permitió conocer un aspecto importante cuando se habla de fármacos antineoplásicos que se prevé que necesiten de un tiempo de exposición largo y es que el vismodegib más allá de 12 meses no está relacionado con una mayor severidad de los eventos adversos emergentes durante el tratamiento. Unido a esto, está el hecho de que el riesgo de nuevos efectos secundarios se reduce después del primer año a tratamiento. Y segundo, se demostró una eficacia bastante positiva para un tipo de neoplasia de la que apenas se disponía de tratamientos. Inclusive, esa eficacia no se vio sustancialmente afectada por las pérdidas de dosis del tratamiento, siempre que fuesen menores del 33%. Esto abre la posibilidad de aplicar interrupciones durante el tratamiento para manejar los efectos secundarios evitando así el abandono permanente, o incluso permite plantear un régimen terapéutico basado en intervalos libres de tratamiento.

El análisis exhaustivo de la seguridad del vismodegib en el estudio STEVIE completó la información que se tenía del balance riesgo-beneficio de esta nueva disciplina de tratamiento. Una característica importante de este estudio es que incluyó a más de mil pacientes con CBCla y/o CBCm, el mayor volumen muestral reportado, permitiendo ser bastante representativo de la población tratada en la práctica clínica. Entre sus conclusiones se encuentra que es principalmente la cronicidad y no la gravedad de los efectos secundarios lo que conduce a la interrupción del tratamiento. Se observó que casi la mitad de los pacientes seguían padeciendo algún efecto secundario después de 12 meses postratamiento, pero estos eran leves y coincidían con otros factores de riesgo del paciente. De la misma forma que se advirtió en ERIVANCE, la mayor duración del tratamiento no va de la mano de nuevos efectos secundarios o de un aumento de su gravedad. Además, las conclusiones fueron similares independientemente del padecimiento de síndrome de Gorlin.

En el estudio EAS llevado a cabo aun cuando el vismodegib no estaba aprobado, ya mostraba un porcentaje importante de control de la enfermedad (94,6% en CBCla y 82,1% en CBCm). Aquí ya se permitió analizar y definir algunos factores predictores de respuestas, entre ellos la existencia de tratamiento sistémico previo al uso del vismodegib que se relacionó con una respuesta pobre en CBCla.

De los estudios ERIVANCE y EAS, se extrajeron los datos de los pacientes y se dividieron en múltiples cohortes (CBCla y CBCm y padecimiento o no del síndrome de Gorlin) para ser agrupados en un análisis post hoc (*Chang et al. (46)*). Se concluyó que, a partir de los ensayos clínicos publicados, la eficacia y seguridad del vismodegib en CBC avanzado tanto localmente como a distancia, son comparables en pacientes con y sin síndrome de Gorlin.

Casi paralelamente a esta revisión se publican los resultados finales del ensayo clínico realizado únicamente en pacientes con síndrome de Gorlin y que pretende conocer el papel profiláctico del vismodegib. En este estudio de *Tang et al.*, se demostraron resultados positivos con una reducción significativa de la tasa de formación de nuevos tumores susceptibles de cirugía (de 34 a 2 tumores por paciente por año) durante el tratamiento comparado con placebo. Inclusive este beneficio se mantuvo postratamiento con una duración proporcional al número de dosis ingeridas y al cumplimiento del régimen terapéutico. Asimismo, hay una disminución de la carga tumoral (número y tamaño) de los tumores preexistentes. En definitiva, retrasa la aparición de enfermedad clínicamente significativa y reduce el número de procedimientos quirúrgico a los que estos pacientes tienen que someterse. El principal problema como en todos los estudios es la retirada del paciente por eventos adversos que suele ir asociado a una recurrencia de lesiones.

Por esto último, algunos autores han propuesto regímenes intermitentes con vismodegib para superar el desafío de la escasa tolerancia a los eventos adversos y la recurrencia del CBC al parar la ingesta del tratamiento. Tal es el caso del ensayo clínico MIKIE que aplicó en pacientes con CBC múltiples que suelen requerir largos periodos de tratamiento, dos formas de dosificación a intervalos para mejorar los efectos adversos y reducir la desinserción del paciente en el estudio manteniendo la eficacia. Así, lo que se observó fue una menor cantidad de TEAE grado 3 o mayor comparado con programas continuos de vismodegib (32% (73/227) pacientes en MIKIE frente a 44% (531/1215) pacientes en el estudio STEVIE). Además, la duración del tratamiento fue mayor en el estudio MIKIE que en el estudio STEVIE (71,4 semanas frente 34,4 semanas). Los dos esquemas administrados tuvieron un buen perfil de actividad antitumoral, pero aquel definido como grupo A consiguió mayor disminución en el número de CBC y en los diámetros tumorales, así como sugerir un mejor perfil de seguridad al aparecer menor número de eventos adversos de gravedad elevada. No obstante, los dos esquemas mejoraron la tolerabilidad sin comprometer la eficacia lo cual es muy importante porque los regímenes intermitentes suelen ser el mecanismo de resistencia de muchos otros tumores. Con todo esto, se hace razonable establecer periodos libres de tratamiento en la práctica clínica.

Hoy en día, hay multitud de artículos y “case reports” que exponen la experiencia real con el vismodegib fuera de ensayos clínicos, como ocurre con la serie de casos incluida en esta revisión sistemática. Una información que se puede extraer de este estudio es la de un paciente que después de responder parcialmente al vismodegib, se sometió a una cirugía de Mohs quedando el CBC tratado satisfactoriamente. Alrededor de esta idea, del uso del vismodegib en neoadyuvancia, está trabajando el grupo de *Mortier et al.* (51) en el estudio VISMONEO con el que se pretende evaluar la reducción de la morbilidad funcional y estética de la cirugía. En pacientes con carcinomas basocelulares que han alcanzado un tamaño donde la escisión quirúrgica podría resultar en consecuencias estéticas inadmisibles, el uso del vismodegib permitiría una disminución del estadio del procedimiento quirúrgico. Por lo tanto, se podría realizar la cirugía y prevenir la progresión futura a CBCla. Los resultados preliminares parecen ser positivos, pero todavía necesitan de un seguimiento a largo plazo para conocer la eficacia real del control local.

Para el sonidegib el ensayo clínico más importante es el estudio BOLT del que se extrae que la mejor relación riesgo-beneficio se observa con las dosis de 200 mg al día demostrando eficacia a largo plazo y tolerabilidad manejable. Además, la eficacia es positiva tanto en subtipos histológicos de alto riesgo de recurrencia (agresivos) como en subtipos menos agresivos. Asimismo, a pesar de haber tenido tasas de control de la enfermedad (TCE) similares con dosis de 200 mg en los distintos pacientes (91% en CBCIa y 92% en CBCm), solo está indicada en la enfermedad no metastásica porque son los pacientes que más se pueden beneficiar al haber mayor tasa de respuesta objetiva. No obstante, en Suiza y Australia se han aprobado también para el CBCm. Por otra parte, la dosis de 800 mg conlleva mayor incidencia de EA y de mayor gravedad y con ello mayor número de pacientes que discontinúan el tratamiento y que no llegan a obtener todo el beneficio del mismo. De ahí, que no se haya aprobado esta dosis. Por último, es importante tener en cuenta que la calidad de vida se puede mantener e incluso mejorar con dosis de 200 mg en pacientes con enfermedad avanzada.

No existen ensayos clínicos que comparen directamente ambos fármacos inhibidores, pero si hay algunas revisiones sistemáticas que intentan compáralos. El metaanálisis llevado a cabo por *Pingxing Xie y Philippe Lefrançois* (47) confirma que el sonidegib solo haya sido aprobado para el tratamiento del CBCIa. Además, podría inclinar más la balanza hacia el uso del vismodegib en la práctica clínica puesto que muestra mayores tasas de respuesta completa, además de haber más alteraciones gastrointestinales y musculoesqueléticas con el sonidegib. Para el itraconazol y TAK-441 no hay suficientes datos para extraer conclusiones. No obstante, el itraconazol debe seguir siendo estudiado en ensayos clínicos con largos periodos de seguimiento puesto que muestra respuestas parciales y estabilización de la enfermedad en la mitad de los pacientes.

El pembrolizumab es un fármaco que actualmente está indicado en otros cánceres de piel como el melanoma avanzado y el carcinoma de células escamosas (CCE) de cabeza y cuello, así como en el cáncer de pulmón no microcítico, linfoma de Hodgkin clásico y carcinoma urotelial. En el estudio de *Chang et al.* (48) no hubo datos claros para confirmar que la combinación de pembrolizumab y vismodegib diese como resultado una mayor eficacia. No obstante, parece haber un perfil razonable de seguridad tanto con el pembrolizumab en monoterapia como con la combinación de agentes, en pacientes con CBC. A pesar de que los datos son limitados por su tamaño muestral pequeño, se trata de un estudio con una prueba de principio (“proof-of-principle study”) en fase 1b, cuyos datos de eficacia y seguridad sirven para potenciar futuros estudios multicéntricos.

El último apunte que se extrae a partir de algunos de estos estudios es la dudosa relación entre carcinoma de células escamosas y vismodegib. Por ejemplo, en el estudio de *Tang et al.* (35) que incluyó únicamente pacientes con síndrome de Gorlin (SG), cuya media de edad era de 53,5 años, no hubo datos de nuevos CCE. Sin embargo, en los estudios donde predominaban los pacientes sin SG como STEVIE, con una media de edad de 69,5 años, y ERIVANCE, con una media de 62 años, el número de CCE detectado fue de 4% y 11,5%, respectivamente. Entonces, la menor edad de los pacientes con SG a diferencia de los pacientes con CBC

esporádico se podría relacionar con menor daño solar acumulado y por tanto explicar estas diferencias de resultados. Múltiples estudios han intentado dar respuesta a esta incógnita y a pesar de que no se ha demostrado una relación causal, en el seguimiento durante y después del tratamiento es apropiado examinar toda la superficie corporal vigilando, sobre todo, la zona del tumor y biopsiar áreas sospechosas de resistencia al vismodegib por esa posibilidad de desdiferenciación escamosa(52).

Para finalizar, hay que manifestar que el futuro de los estudios sobre el CBC está dirigido hacia moléculas que actúen en distintos puntos de la vía de hedgehog, más allá de SMO, o que posean mecanismos de acción distintos como la inmunoterapia. Podrían ser moléculas susceptibles de ser combinadas para mejorar la eficacia antitumoral, así como disminuir las dosis utilizadas para reducir los posibles efectos tóxicos de los fármacos. Además, es importante ofrecer distintas líneas de tratamiento para pacientes que son refractarios o intolerantes a los fármacos actualmente comercializados, vismodegib y sonidegib. Así, la demostración de estrategias que ayuden a disminuir la toxicidad será trascendente para mejorar la calidad de vida de los pacientes que reciban estas moléculas u otras similares. Y en relación con la refractariedad también debe dirigirse las futuras investigaciones, es decir, descubrir los mecanismos celulares y moleculares de las resistencias y cómo solventarlas.

En otro orden de cosas, una fortaleza de este trabajo es el haber tenido como referencia para elaborar esta revisión sistemática las pautas y orientaciones de la “declaración PRISMA” y el “Manual Cochrane de Revisiones sistemáticas de intervenciones”, en un intento de ofrecer un informe transparente, fiable y reproducible, de manera que otros investigadores puedan obtener los mismos resultados repitiendo el estudio en condiciones similares.

A continuación, se enumeran una serie de limitaciones que podrían afectar a la aplicación de los resultados:

- Número restringido de bases de datos manejadas.
- Como es inherente a los estudios observacionales como esta investigación retrospectiva, existe la posibilidad de haberse cometido un sesgo de publicación. Este es derivado del hecho de que muchos trabajos científicos, generalmente con resultados no positivos (no se han hallado diferencias significativas, no se ha aceptado la hipótesis de estudio), no suelen publicarse o lo hacen más tardíamente o son menos citados en otras publicaciones.
- Artículos publicados en idiomas diferentes a inglés y español que podrían ser relevantes y no se han tenido en cuenta.
- Pueden existir heterogeneidad de los resultados por diferencias en la calidad o evidencia de los estudios. También podría haber una asimetría de los resultados de ambos inhibidores de SMO debido a que el vismodegib lleva más tiempo siendo estudiado, de manera que esta revisión sistemática, incluye 10 estudios sobre vismodegib y 5 sobre sonidegib.
- Los objetivos planteados en un principio fueron demasiado abiertos, por lo que algunos puntos pudieron quedar sin responder. Esto puede deberse o bien a que no hay

suficientes estudios en esos ámbitos, como puede ser la eficiencia, o bien a que la estrategia de búsqueda y criterios de elegibilidad fueron muy estrictos incurriendo en un sesgo de selección. Por ejemplo, no se ha podido contestar óptimamente a la comparación de los inhibidores SMO con otros tratamientos porque la mayoría de los registros extraídos de la estrategia de búsqueda tenían un tamaño muestral menor a 20 casos que fue lo mínimo establecido como criterio de inclusión.

6. Conclusiones

Es innegable que la introducción de los inhibidores de la vía de Hedgehog como una disciplina más de tratamiento del carcinoma basocelular consigue satisfacer una clara necesidad no cubierta y de impacto creciente por el mayor diagnóstico de esta patología. Igual de importante es haber logrado un alto grado de control del tumor a través de unos fármacos que muestran un buen perfil de seguridad y tolerabilidad inclusive a largo plazo en la mayoría de los pacientes. No obstante, es primordial educar a los pacientes en los posibles efectos secundarios ya que, a pesar de ser generalmente leves, son muy frecuentes y constantes y pueden llevar a la interrupción o discontinuación del tratamiento impidiendo que el paciente se beneficie completamente del mismo.

Se debe tener en cuenta que el vismodegib presenta mayor número de estudios que respaldan su seguridad y su beneficio clínico tanto terapéutico como preventivo, no habiendo aparecido nuevos efectos adversos en las sucesivas actualizaciones ni una reducción en la eficacia. Sumado a esto, está el reconocimiento de diferentes modalidades de administración como son de forma continua, con interrupciones de hasta 8 semanas y en neoadyuvancia, permitiendo adecuar su empleo a la situación clínica que se plantee.

Este trabajo ha reforzado y ampliado los conocimientos previos sobre esta patología gracias a la aportación de datos lo más recientes y verídicos posible que han permitido avanzar en la comprensión de, por ejemplo, los mecanismos por los que se inicia y evoluciona el tumor y la importancia que supone conocer esto a la hora de investigar sobre terapéuticas que actúen sobre los mismos.

Junto a esto, se ha conseguido adquirir habilidades estadístico-epidemiológicas que van desde una lectura crítica y extracción de información de los diferentes tipos de estudios epidemiológicos hasta la utilización de esa misma información para elaborar un informe como en este caso, una revisión sistemática.

7. Anexos

ANEXO 1: Estadaje TNM para el carcinoma cutáneo de cabeza y cuello (octava edición de la AJCC) (21):

Tabla 3 Octava edición de la clasificación TNM y la estadificación del AJCC para el carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) de cabeza y cuello y cáncer cutáneo no melanoma distinto del carcinoma de células de Merkel de cabeza y cuello

TNM del AJCC para el carcinoma epidermoide cutáneo de cabeza y cuello (8.ª ed.)		
T	TX	Tumor primario no puede ser determinado (tras curetaje...)
	T0	Sin evidencia de tumor primario
	Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
	T1	Hasta 2 cm de diámetro mayor
	T2	Tumor > 2 cm pero < 4 cm de diámetro mayor
N	T3	Tumor ≥ 4 cm de diámetro mayor o mínima erosión del hueso o invasión perineural o invasión profunda ^a
	T4	Tumor con afectación ósea extensa cortical o medular (T4a), invasión de la base del cráneo, o invasión a través del foramen de la base del cráneo (T4b)
	NX	Afectación ganglionar no puede determinarse (extirpación previa por otro motivo, hábito corporal...)
	N0	Ausencia de afectación ganglionar clínica/radiológica
	N1	Metástasis en un ganglio ipsilateral aislado ≤ 3 cm de diámetro mayor, ENE (-)
M	N2	N2a: metástasis en un ganglio ipsilateral aislado 3-6 cm de diámetro mayor, ENE (-) N2b: metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales menores de 6 cm, ENE (-) N2c: metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, menores de 6 cm, ENE (-)
	N3	N3a: metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm, ENE (-) N3b: metástasis en cualquier ganglio/s y ENE (+)
	M0	Ausencia de metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia
Sistema de estadificación TNM del AJCC para el CEC de cabeza y cuello (8.ª ed)		
T1	N0	M0 Estadio I
T2	N0	M0 Estadio II
T3	N0, N1	M0 Estadio III
T1	N1	M0 Estadio III
T2	N1	M0 Estadio III
T1-T3	N2	M0 Estadio IV
Cualquier T	N3	M0 Estadio IV
T4	Cualquier N	M0 Estadio IV
Cualquier T	Cualquier N	M1 Estadio V

Se incluye la localización en labio inferior, se excluye el carcinoma de párpado. Se excluyen tumores de vulva, pene, región perineal y resto de localizaciones fuera de cabeza y cuello.

En negrita, los aspectos más relevantes de la estadificación.

BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; CEC: carcinoma epidermoide cutáneo; ENE: extensión extranodal o extracapsular, definida como extensión a través de la cápsula del ganglio linfático en el tejido conectivo circundante, con o sin reacción estromal.

^a Invasión profunda se define como espesor mayor de 6 mm o invasión más allá de la grasa subcutánea. La invasión perineural para clasificar un tumor como T3 debe ser de nervios mayores de 0,1 mm, más profundos que la dermis, o afectación clínica o radiológica de afectación de nervios nominados sin afectación o invasión de la base del cráneo.

ANEXO 2: Estadía TNM para el carcinoma cutáneo de células escamosas y otros carcinomas cutáneos (séptima edición de la AJCC) (16):

Tumor primario (T)	
<i>Tx</i>	<i>El tumor primario no se puede valorar</i>
<i>T0</i>	<i>Sin evidencia de tumor primario</i>
<i>Tis</i>	<i>Carcinoma in situ</i>
<i>T1</i>	<i>Tumor ≤2 cm con un factor de alto riesgo asociado</i>
<i>T2</i>	<i>Tumor >2 cm, o cualquier tamaño con 2 o más factores de riesgo asociados</i>
<i>T3</i>	<i>Tumor que invade hueso maxilar, mandibular, órbita o hueso temporal</i>
<i>T4</i>	<i>El tumor con invasión del esqueleto o invasión perineural de la base del cráneo</i>
Factores de alto riesgo	
<i>Grado de invasión</i>	<i>>2 mm de grosor tumoral; Nivel de Clark ≥IV; invasión perineural</i>
<i>Localización</i>	<i>Localización primaria auricular o labio</i>
<i>Grado de Diferenciación</i>	<i>Pobrementemente diferenciado o indiferenciado</i>
Ganglios linfáticos locorreionales (N)	
<i>Nx</i>	<i>Los ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar</i>
<i>N0</i>	<i>No existen metástasis en ganglios regionales</i>
<i>N1</i>	<i>Metástasis en un glanglio linfático ipsilateral, de diámetro ≤3 cm</i>
<i>N2a</i>	<i>Metástasis en un ganglio linfático ipsilateral, de diámetro >3 y ≤6 cm</i>
<i>N2b</i>	<i>Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales de diámetro ≤6 cm</i>
<i>N2c</i>	<i>Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, de diámetro ≤6 cm</i>
<i>N3</i>	<i>Metástasis en un ganglio linfático, de diámetro >6 cm</i>
Metástasis a distancia (M)	
<i>Mx</i>	<i>Las metástasis a distancia no se pueden valorar</i>
<i>M0</i>	<i>No existen metástasis a distancia</i>
<i>M1</i>	<i>Metástasis a distancia</i>
Estadio	
<i>0</i>	<i>Tis</i>
<i>I</i>	<i>T1N0M0</i>
<i>II</i>	<i>T2N0M0</i>
<i>III</i>	<i>T3N0M0, T1-3N1M0</i>
<i>IV</i>	<i>Cualquier T N2/3M0, T4N1-3M0, Cualquier T cualquier N M1</i>

ANEXO 3: Lista de variables CONSORT (32):

Sección y tema	Punto #	Descriptor
TÍTULO Y RESUMEN	1	Cómo se asignan los participantes a las intervenciones (por ejemplo: asignación al azar; aleatorizada; o aleatoriamente asignada)
INTRODUCCIÓN Antecedentes	2	Antecedentes científicos, explicación y razonamiento
MÉTODOS Participantes	3	Criterios de elección de los participantes así como los dispositivos, servicios donde los datos fueron recolectados
Intervenciones	4	Precisar detalles de las intervenciones para cada grupo, y también precisar cuándo y cómo fueron realmente administradas
Objetivos	5	Especificar los objetivos y la hipótesis
Resultados	6	Definir claramente las medidas primarias y secundarias de los resultados y, cuando sea aplicable, cualquier método utilizado para incrementar la calidad de las mediciones (por ejemplo: múltiples observaciones, entrenamiento previo de los observadores o asesorías)
Tamaño de la muestra	7	Cómo fue determinado el tamaño de la muestra y cuándo sea aplicable, la explicación de cualquier análisis intermedio y las reglas de finalización
Aleatorización Generación de la secuencia	8	Método usado para generar la secuencia aleatoria de asignación, incluyendo detalles de cualquier restricción (por ejemplo: bloques o estratificación)
Distribución a ciegas	9	Método usado para implementar la secuencia aleatoria de asignación (por ejemplo: contenedores numerados o guía telefónica central), clarificando si la secuencia fue ocultada hasta que las intervenciones fueron asignadas
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación, quién enroló a los participantes y quién asignó a los participantes a sus grupos
Ciego (enmascaramiento)	11	Si los participantes, los que administraron la intervención, y los que evaluaron los resultados fueron ciegos a la asignación de grupos. De haber sido así, cómo se evaluó el éxito del proceso de cegado (enmascaramiento)
Métodos estadísticos	12	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en sus resultados primarios; métodos de análisis adicional, tales como análisis de subgrupos o análisis ajustados
RESULTADOS Flujo de participantes	13	Flujo de participantes a través de cada estadio (el uso del diagrama es fuertemente recomendado). Específicamente para cada grupo informar el número de participantes asignados aleatoriamente, recibiendo el tratamiento pretendido, completando el protocolo de estudio y analizado para los resultados primarios. Describir las desviaciones del protocolo de estudio diseñado junto con las razones
Reclutamiento	14	Fechas definiendo los periodos de reclutamiento y seguimiento
Datos basales	15	Datos demográficos de base y características clínicas de cada grupo
Números analizados	16	Número de participantes (denominador) en cada grupo incluido en cada análisis y si el análisis fue por "intención de tratar". Establecer los resultados en números absolutos cuando sea factible (por ejemplo 10/20; no 50%)
Resultados y estimación	17	Para cada resultado primario y secundario, un resumen de resultados de cada grupo, y el efecto estimado de la muestra y su precisión (por ejemplo: intervalo de confianza de 95%)
Análisis auxiliar	18	Agregar multiplicidad informando cualquier otro análisis realizado, incluyendo análisis de subgrupos y análisis ajustados, incluyendo aquellos preespecificados y aquellos exploratorios
Eventos adversos	19	Todos los efectos adversos importantes o efectos colaterales en cada grupo de intervención
COMENTARIOS Interpretación	20	Interpretación de los resultados tomando en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes de sesgo potencial o de imprecisión, y peligros asociados con la multiplicidad de análisis y resultados
Generalizabilidad	21	Generalizabilidad (validez externa) de los hallazgos del estudio
Evidencia global	22	Interpretación general de los resultados en el contexto de la evidencia actual

ANEXO 4: SIGN (33):

NIVEL DE EVIDENCIA	TIPO DE ESTUDIO
1++	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados de gran calidad o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados bien realizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o Estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad con muy bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgo o azar y con un riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (informes de casos clínicos y series de casos).
4	Opiniones de expertos.

ANEXO 5: Herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo (34):

Dominio	Descripción	Valoración de los revisores
Sesgo de selección.		
Generación de la secuencia.	Describir el método utilizado para generar la secuencia de asignación con detalle suficiente para permitir una evaluación de si la misma produjo grupos comparables.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización.
Ocultamiento de la asignación.	Describir el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con detalle suficiente para determinar si las asignaciones a la intervención se podían prever antes o durante el reclutamiento.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una ocultación inadecuada de las asignaciones antes de asignarlas.
Sesgo de realización.		
Cegamiento de los participantes y del personal <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los participantes y al personal del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de realización a causa del conocimiento por parte de los participantes y del personal durante el estudio de las intervenciones asignadas.
Sesgo de detección.		
Cegamiento de los evaluadores del resultado <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los evaluadores del resultado del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de detección a causa del conocimiento por parte de los evaluadores de los resultados de las intervenciones asignadas.
Sesgo de desgaste.		
Datos de resultado incompletos <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir la compleción de los datos de resultado para cada resultado principal, incluidos los abandonos y las exclusiones del análisis. Señalar si se describieron las los abandonos y las exclusiones, los números en cada grupo de intervención (comparados con el total de participantes asignados al azar), los motivos de las deserciones/exclusiones cuando se detallaron, y cualquier reinclusión en los análisis realizada por los revisores.	Sesgo de desgaste a causa de la cantidad, la naturaleza o el manejo de los datos de resultado incompletos.
Sesgo de notificación.		
Notificación selectiva de los resultados. <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Señalar cómo los revisores examinaron la posibilidad de la notificación selectiva de los resultados, y qué encontraron.	Sesgo de notificación a causa de la notificación selectiva de los resultados.
Otros sesgos.		
Otras fuentes de sesgo.	Señalar alguna inquietud importante acerca del sesgo no abordada en los otros dominios del instrumento. Si en el protocolo de la revisión se prespecificaron preguntas/items particulares, se deberían proporcionar las respuestas para cada pregunta/item.	Sesgo debido a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.

8. Referencias

- (1) Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2262-9.
- (2) Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus–based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer* 2019;118:10-34.
- (3) Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:303-17.
- (4) Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. *Adv Exp Med Biol* 2014;810:120-40.
- (5) van Dijk A, den Outer PN, Slaper H. National Institute for Public Health and the Environment [Internet]. Bilthoven, The Netherlands: The National Institute for Public Health and the Environment in the Netherlands (RIVM); 2008. Climate and Ozone change Effects on Ultraviolet radiation and Risks (COEUR). Using and validating earth observation. RIVM Report 61000 2001/2008. [Consultado: 2 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/610002001.html>.
- (6) Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España: revisión sistemática y metaanálisis. *Actas Dermosifiliogr* 2016;107:318-28.
- (7) Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP. Fitzpatrick. Atlas de dermatología clínica. 7ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2014. p. 240-247.
- (8) Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatología, Mosby. 1ª ed. en Español. Madrid: Elsevier; 2004. p. 1663-96.
- (9) Bal E, Park H, Belaid-Choucair Z, Kayserili H, Naville M, Madrange M, et al. Mutations in ACTRT1 and its enhancer RNA elements lead to aberrant activation of Hedgehog signaling in inherited and sporadic basal cell carcinomas. *Nat Med* 2017;23:1226-33.
- (10) van Steensel MA, Jaspers NG, Steijlen PM. A case of Rombo syndrome. *Br J Dermatol* 2001;144:1215-8.
- (11) Ferrándiz-Pulido C. Actualización en cáncer de piel en receptores de un trasplante de órgano sólido. *Nefrología* 2018;9:6-20.

- (12) Lear JT, Corner C, Dziwulski P, Fife K, Ross GL, Varma S, et al. Challenges and new horizons in the management of advanced basal cell carcinoma: a UK perspective. *Br J Cancer* 2014;111:1476-81.
- (13) Otley CC, Maragh SLH. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: rationale and evidence of efficacy. *Dermatol Surg* 2005;31:163-8.
- (14) Nehal KS, Bichakjian CK. Update on Keratinocyte Carcinomas. *N Engl J Medicine* 2018;379:363-74.
- (15) Atwood SX, Li M, Lee A, Tang JY, Oro AE. GLI activation by atypical protein kinase C ν/λ regulates the growth of basal cell carcinomas. *Nature* 2013;494:484-8.
- (16) Ruiz Salas V. Estudio de bases moleculares adicionales que definan la eficacia de vismodegib y fenómenos de resistencia en pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado y/o metastásico mediante la recogida de biopsias cutáneas seriadas durante el tratamiento con este fármaco. [Tesis doctoral]. Barcelona; 2016.
- (17) Goldenberg G, Karagiannis T, Palmer JB, Lotya J, O'Neill C, Kisa R, et al. Incidence and prevalence of basal cell carcinoma (BCC) and locally advanced BCC (LABCC) in a large commercially insured population in the United States: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:957-66.
- (18) Lupu M, Popa IM, Voiculescu VM, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Accuracy of in Vivo Reflectance Confocal Microscopy for the Diagnosis of Primary Basal Cell Carcinoma. *J Clin Med* 2019;8:1462.
- (19) Kumar V, Perkins JA, Abbas AK, Aster JC, Alpers CE. Robbins Patología humana. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 864.
- (20) Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:122-37.
- (21) Cañueto J, Román-Curto C. Los nuevos sistemas de estadificación del AJCC incorporan novedades en el cáncer cutáneo. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108:818-26.
- (22) Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Other Cutaneous Carcinomas. En: AJCC Cancer Staging Manual. 7ª ed. New York: Springer; 2010. p. 301-314.
- (23) Bichakjian C, Armstrong A, Baum C, Bordeaux JS, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatolo* 2018;78:540-59.

- (24) Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases and literature review. *J Cutan Med Surg* 2005;9:10-5.
- (25) Lattes R, Kessler RW. Metastasizing basal-cell epithelioma of the skin; report of two cases. *Cancer* 1951;4:866-78.
- (26) National Comprehensive Cancer Center. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; basal cell skin cancer [Internet]; 2019. [Consultado: 4 Abr 2020]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
- (27) U.S. Food and Drug Administration [Internet]; 2020. [Consultado: 5 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/>.
- (28) European Medicines Agency [Internet]; 2020. [Consultado: 5 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>.
- (29) CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]; 2017. [Consultado: 5 Mar 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
- (30) Casey D, Demko S, Shord S, et al. FDA approval summary: sonidegib for locally advanced basal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:2377-81.
- (31) Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2171-9.
- (32) Moher D, Schulz KF, Altman D. La Declaración CONSORT: Recomendaciones revisadas para mejorar la calidad de los informes de ensayos aleatorizados de grupos paralelos. *Rev Sanid Milit Mex* 2002;56:23-8.
- (33) Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323:334-6.
- (34) Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. [Consultado: 3 Abr 2020]. Disponible en <https://es.cochrane.org/es>.
- (35) Tang JY, Ally MS, Chanana AM, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Lindgren JA, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1720-31.

- (36) Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, Lear JT, Lewis KD, Chang ALS, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase 2 randomised, double-blind BOLT study. *Br J Dermatol* 2019.
- (37) Lewis K, Squittieri N, Migden MR. Efficacy and safety of sonidegib in patients with aggressive and nonaggressive subtypes of locally advanced basal cell carcinoma: long-term 42-month results from the BOLT study. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:AB199.
- (38) Migden M, Lear J, Guminski A, Yi T, Higuchi K, Gutzmer R, et al. Quality of life in patients with advanced basal cell carcinoma treated with sonidegib (LDE225). *J Am Acad Dermatol* 2015;72:AB191.
- (39) Dreno B, Kunstfeld R, Hauschild A, Fosko S, Zloty D, Labeille B, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:404-12.
- (40) Chang ALS, Solomon JA, Hainsworth JD, Goldberg L, McKenna E, Day BM, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:60-9.
- (41) Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer* 2017;17:33.
- (42) Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer* 2017;86:334-48.
- (43) Hansson J, Bartley K, Karagiannis T, Grob J, Kunstfeld R, Dréno B, et al. Assessment of quality of life using Skindex-16 in patients with advanced basal cell carcinoma treated with vismodegib in the STEVIE study. *Eur J Dermatol* 2018;28:775-83.
- (44) Viscusi KS, Hanke CW. Vismodegib for Locally Advanced Basal Cell Carcinoma: Descriptive Analysis of a Case Series and Comparison to the Literature. *J Drugs Dermatol* 2015;14:956-62.
- (45) Jacobsen AA, Aldahan AS, Hughes OB, Shah VV, Strasswimmer J. Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy for Locally Advanced and Metastatic Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of Interventional Studies. *JAMA Dermatol* 2016;152:816-24.
- (46) Chang ALS, Arron ST, Migden MR, Solomon JA, Yoo S, Day BM, et al. Safety and efficacy of vismodegib in patients with basal cell carcinoma nevus syndrome: pooled analysis of two trials. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:120.

- (47) Xie P, Lefrancois P. Efficacy, safety, and comparison of sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:1089-100.e17.
- (48) Chang ALS, Tran DC, Cannon JGD, Li S, Jeng M, Patel R, et al. Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: An investigator-initiated, proof-of-concept study. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:564-66.
- (49) Dreno B, Basset-Seguin N, Caro I, Yue H, Schadendorf D. Clinical benefit assessment of vismodegib therapy in patients with advanced basal cell carcinoma. *The Oncologist* 2014;19:790-6.
- (50) Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainswrth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2171-9.
- (51) Mortier L, Bertrand N, Basset-Seguin N, et al. Vismodegib in neoadjuvant treatment of locally advanced basal cell carcinoma: First results of a multicenter, open-label, phase II trial (VISMONEO study). *J Clin Oncol* 2019;36(suppl):Abst 9509.
- (52) Dessinioti C, Plaka M, Soura E, et al. A Practical Guide for the Follow-Up of Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma During Treatment with Hedgehog Pathway Inhibitors. *The Oncologist* 2019;24:e755-64.